

Das Inflammatorische Mammakarzinom
Diagnostik, Therapie und Verlauf
der Jahre 1991 bis 2006 in Ostthüringen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Cornelius Hönn
geboren am 23.03.1980 in Meiningen

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA, Jena**
- 2. PD Dr. med. Herbert-Gottfried Sayer, Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Elmar Stickeler, Freiburg**

Tag der öffentlichen Verteidigung 4. Februar 2008

1 Abkürzungsverzeichnis

AC/EC	Chemotherapieschema mit Adriamycin bzw. Epirubicin und Cyclophosphamid
BET	Brusterhaltende Therapie
CMF	Chemotherapieschema mit Cyclophosphamid, Methotrexat und (5-)-Fluorouracil
CT	Computertomographie
ET	Chemotherapieschema mit Epirubicin und einem Taxan
FA/FÄ	Facharzt/-ärztin bzw. Fachärzte
FAC/FEC	Chemotherapieschema mit dem Pyrimidinantagonisten (5-)- Fluorouracil, Adriamycin bzw. Epirubicin und Cyclophosphamid
Gy	Gray (Strahlendosis)
IBC	Inflammatory Breast Cancer = Inflammatorisches Mammakarzinom
JÜR	Jahresüberlebensrate
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie (=Kernspintomographie)
PST	Primär systemische Therapie
TRAM	Transversaler Rectus abdominis muskulokutaner Lappen
UICC	Union internationale contre Cancer

2 Inhaltsverzeichnis

Kapitel		Seite
1	Abkürzungsverzeichnis	2
2	Inhaltsverzeichnis	3
3	Zusammenfassung	5
4	Einleitung	7
4 . 1	Begriffsbestimmung	7
4 . 2	Epidemiologie	8
4 . 3	Klinik	8
4 . 4	Histopathologie	9
4 . 5	Diagnose	9
4 . 6	Therapie	11
4 . 7	Problemstellung	11
5	Ziele der Arbeit	12
6	Methodik	13
6 . 1	Patientenkollektiv	13
6 . 2	Untersuchungsmaterialien	14
6 . 3	Methoden	15
6 . 3 . 1	Datenerhebung	15
6 . 3 . 2	Klinische Nachbeobachtung	15
6 . 3 . 3	Datenverarbeitung und statistische Auswertung	16
6 . 4	Literaturrecherche	17
7	Ergebnisse	18
7 . 1	Allgemeine Daten	18
7 . 2	Gynäkologischer Status	18
7 . 3	Vorerkrankungen	20
7 . 4	Klinische Symptome	20
7 . 5	Histologie und Charakteristika des Tumors	21

7 . 6	Bildgebende Diagnostik	22
7 . 7	Paraklinische Befunde	22
7 . 8	Therapie	23
7 . 8 . 1	Chemotherapie	23
7 . 8 . 2	Operative Therapie	30
7 . 8 . 3	Radiotherapie	33
7 . 8 . 4	Endokrine Therapie	36
7 . 8 . 5	Therapiemodalitäten und Überlebenszeiten	39
7 . 8 . 6	Therapie von Lokalrezidiven und Metastasen	42
7 . 9	Prognosefaktoren	47
8	Diskussion	57
8 . 1	Literaturrecherche	57
8 . 2	Epidemiologische und allgemeine Patientendaten	59
8 . 3	Diagnostik	65
8 . 3 . 1	klinische Erstsymptomatik	65
8 . 3 . 2	Histopathologische Befunde	69
8 . 3 . 2	Bildgebende Verfahren	73
8 . 3 . 4	Paraklinische Befunde	73
8 . 4 .	Therapie	73
8 . 4 . 1	Chemotherapie	73
8 . 4 . 2	Lokale Behandlung	78
8 . 4 . 3	Endokrine Therapie	83
8 . 4 . 4	Gesamtbetrachtung der Therapiemodalitäten	84
8 . 5	Nachsorge und palliative Therapie	86
9	Schlussfolgerungen	90
10	Literatur- und Quellenverzeichnis	92
11	Anhang	104
11 . 1	Lebenslauf	104
11 . 2	Danksagung	105
11 . 3	Ehrenwörtliche Erklärung	106

3 Zusammenfassung

Das inflammatorische Mammakarzinom (IBC) ist die letale Form des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses. 1 bis 6% aller Mammakarzinome sind inflammatorische Karzinome. Die Inzidenz beträgt derzeit 1,3/100.000 Frauen und Jahr.

Die Diagnose wird primär klinisch gestellt, durch bildgebende Verfahren bestätigt und histologisch gesichert. Nach der UICC 2003 wird die maligne Erkrankung im TNM-System als pT4d klassifiziert. Die Klinik wird von einer diffusen Rötung und dem Bild der Orangenhaut bestimmt. Die oberflächlichen Hautveränderungen werden durch Tumorembolisation subkutaner Blut- und Lymphgefäße - die pathognomonische „Häm- bzw. Lymphangiosis carcinomatosa“- verursacht. Bei der Palpation fällt eine in die Tiefe reichende Induration auf. Meist sind auch axilläre Lymphknoten befallen. Charakteristisch ist eine frühzeitige Fernmetastasierung.

Ziel der Arbeit ist die Darstellung von Diagnostik, Therapie und Verlauf dieser seltenen Erkrankung. Die Untersuchung wurde retrospektiv multizentrisch an der Universitätsklinik Jena und den umliegenden Krankenhäusern sowie Arztpraxen durchgeführt. Im Rekrutierungszeitraum von 1991 bis 2003 wurden 58 Patientinnen mit primärem IBC ohne Fernmetastasen in die Studie aufgenommen. Der Nachbeobachtungszeitraum endet im Februar 2006. Das mittlere Follow-Up beträgt 27,6 Monate.

Die statistischen Berechnungen wurden überwiegend mit SPSS 12.0 durchgeführt. Die Prognosefaktoren wurden mittels der Cox-Regression identifiziert.

Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen betrug 59,1 Jahre. 25,9% waren prä- und 72,4% postmenopausal. Die häufigsten klinischen Merkmale waren Rötung (81%), Schwellung (58,6%) und Induration (60,3%). Bei 43% waren die axillären Lymphknoten klinisch befallen. 27,6% der inflammatorischen Karzinome wurden als Mastitis fehldiagnostiziert. In histopathologischen Untersuchungen wurde bei 79,3% der invasiv-duktales Typ und bei 50% Lymphgefäßinvasionen gefunden.

Zur bildgebenden Diagnostik wurden überwiegend Mammographie und Mammasonographie eingesetzt. Die malignen Veränderungen konnten durch beide Verfahren bei über 85% bestätigt werden.

93,1% unserer Patientinnen erhielten eine systemische Chemotherapie. Alle eingesetzten Regime basierten auf Anthrazyklinen. 86,2% der Patientinnen wurden primär systemisch behandelt, wobei am häufigsten die Schemata EC und FEC zum Einsatz kamen. Alle Chemotherapieregime erzielten ähnliche klinische und

pathologische Remissionsraten und unterschieden sich im lokalrezidivfreien-, metastasenfreien- oder Gesamtüberleben nicht signifikant voneinander ($p>0,14$, $p>0,06$, $p>0,21$). Mit Hochdosischemotherapie konnten keine Überlebensvorteile erzielt werden ($p=0,25$). 84,9% wurden modifiziert radikal mastektomiert und axillär lymphonodektomiert. Operierte Patientinnen lebten länger und entwickelten später Filiae ($p<0,001$, $p=0,003$). Bei R0-Resezierten Patientinnen traten Lokalrezidive später als bei solchen ohne tumorfreie Resektionsgrenzen auf ($p=0,005$, $p=0,07$). 75% aller Frauen erhielten eine Strahlentherapie. Durch postoperative Radiatio konnte die Rate an Lokalrezidiven gesenkt werden ($p<0,001$). Eine endokrine Therapie wurde bei 69% der Frauen durchgeführt. Sowohl hormonrezeptorpositive als auch -negative Frauen zeigten nach endokriner Therapie verlängerte Überlebensintervalle ($p<0,001$). 43,1% unserer Patientinnen erhielten alle vier Therapiemodalitäten. Hierunter wurden die längsten mittleren Überlebenszeiten von 63,3 Monaten beobachtet. Die Unterschiede im krankheitsfreien- und Gesamtüberleben waren im Vergleich mit allen anderen Therapieverfahren signifikant ($p=0,034$, $p=0,002$). Die gesamte 5-JÜR unserer Untersuchung ist 28,7%. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 24,7 Monate. Die 5 Jahresrezidivrate liegt bei 44,6% und die 5 Jahresmetastasierungsrate bei 66,8%.

Als negative Prognosefaktoren für das lokalrezidivfreie Überleben konnten die überwärmte Brust ($p=0,081$), der klinische und der pathologische Lymphknotenstatus ($p=0,047$, $p=0,027$) identifiziert werden. Für die Entstehung von Fernmetastasen konnten Peau d'Orange ($p=0,04$), positiver Tastbefund ($p=0,009$) und Lymphgefäßinvasion ($p=0,062$) als negative und Mastitis als Fehldiagnose ($p=0,049$), Progesteronrezeptorstatus ($p=0,004$), Operation ($p=0,013$) und endokrine Therapie ($p=0,007$) als positive Prognosefaktoren ermittelt werden. Das Gesamtüberleben wies als negative Prognosefaktoren Peau d'Orange ($p=0,041$), positiver Tastbefund ($p=0,04$), Lymphgefäßinvasion ($p=0,004$), klinischer und pathologischer Lymphknotenstatus ($p=0,001$, $p<0,001$) auf. Positiv wirkten sich Mastitis als Fehldiagnose ($p=0,07$), Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus ($p=0,024$, $p=0,027$), Operation ($p<0,001$) und endokrine Therapie ($p<0,001$) aus.

Die moderne Behandlung des IBC sollte unter Berücksichtigung der Gesamtsituation der Frauen alle vier Therapiemodalitäten mit Chemotherapie, modifiziert radikaler Operation, Strahlen- und endokriner Therapie umfassen. Für einige Patientinnen kann damit ein Langzeitüberleben erreicht werden.

4 Einleitung

Brustkrebs ist bei Frauen in den Industriestaaten die häufigste bösartige Tumorerkrankung und die häufigste Krebstodesursache. In den EU-Ländern lag die Zahl der Neuerkrankungen 1996 bei etwa 210.000 (Stabenow und Eisinger 2001). Jedes Jahr erkrankten etwa 55.100 Frauen in Deutschland neu an Brustkrebs. Davon etwa 23.200 im Alter unter 60 Jahren (Bertz et al. 2006). Nahezu jede zehnte Frau in Deutschland erkrankt einmal in Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Schneider et al. 2003). Die Inzidenz beträgt in Thüringen etwa 117,9 pro 100.000 Frauen (rohe Rate für die Jahre 2000 bis 2001) (Bertz et al. 2006). In situ-Karzinome haben daran einen Anteil von 6-7%, T1-Tumoren 38-52%, T2-Tumoren 30-42%, T3-Tumoren 4-8% und T4-Tumoren 5-6% (Stabenow und Eisinger 2001, Nagel et al. 2002). Der Anteil des inflammatorischen Karzinoms beträgt in den Industrieländern 1-6% aller Mammakarzinome. Nur etwa 30-50% der Frauen leben mit dieser Erkrankung länger als 5 Jahre (Bertucci et al. 2004, Hance et al. 2005, Harris et al. 2003, Arthur et al. 1999).

Diese kleine Gruppe an Frauen mit der Diagnose der aggressiven Form des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses soll in unserer Arbeit untersucht werden. Die Seltenheit und die hohe Letalität dieser Erkrankung machen eine Beschreibung und Analyse von Diagnose, Klinik und aktueller Therapie notwendig.

4 . 1 Begriffsbestimmung

Sir Charles Bell beschrieb im Jahre 1814 in "A System of Operative Surgery" erstmals das Krankheitsbild mit oberflächlicher purpurroter Hautverfärbung und einschießenden Schmerzen in der Brust. Die entzündliche Charakteristik der Erkrankung fand erstmals bei Klotz und Mitarbeitern 1869 sowie Volkman und Mitarbeitern 1875 Erwähnung. Sie wählten die Bezeichnung „Mastitis carcinomatosa“. Bryant wies 1889 auf die Bedeutung der Tumoremboli in subkutanen Lymphgefäßen hin. Aufgrund des fulminanten Verlaufs wurde von Leitch und Learmonth 1909 bzw. 1916 der Begriff „Akutes Mammakarzinom“ geprägt. In den folgenden Jahren wurde die Erkrankung von angloamerikanischen Autoren mit verschiedenen Namen, wie „acute brawny cancer“, „acute scirrous cancer“, „lymphocytoma of the breast“, „acute encephaloid cancer“, „acute cancer of the

breast“, „acute mammary carcinomatosis“ sowie „lactation cancer“ bezeichnet. Lee und Tannenbaum sowie Taylor und Meltzer prägten 1924 bzw. 1938 den bis heute gültigen Begriff „Inflammatorisches Mammakarzinom“. Sie beschrieben das klinische Bild der inflammatorischen Zeichen über einer neoplastischen Komponente (Saltzstein 1974, Lucas und Perez-Mesa 1978, Jaiyesimi et al. 1992).

4 . 2 Epidemiologie

Zwischen 1975 und 1992 stieg die Inzidenz des inflammatorischen Karzinoms in den USA von 0,3 auf 0,7 pro 100.000 Einwohner und lag im Jahr 2004 bei 1,3 pro 100.000 (Chang et al. 1998b, Hance et al. 2005).

IBC können ab dem 20. Lebensjahr auftreten. Prä- und postmenopausale Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Der Altersmedian liegt zwischen 47 und 57 Jahren (Attia-Sobol et al. 1993, Harris et al. 2003, Maloisel et al. 1990, Fields et al. 1989b, Zylberberg et al. 1982, Wiseman et al. 1982, Jaiyesimi et al. 1992, Schafer et al. 1987, Perez et al. 1994, Chu et al. 1980, Anderson et al. 2003, Lucas und Perez-Mesa 1978). Afroamerikanerinnen sind häufiger betroffen als kaukasische oder asiatische Frauen (Wingo et al. 2004, Hance et al. 2005, Jaiyesimi et al. 1992).

4 . 3 Klinik

Das inflammatorische Mammakarzinom stellt eine klinische und histopathologische Besonderheit dar, da es sich eindeutig von anderen invasiven Mammakarzinomen unterscheidet. Die Klinik wird bestimmt von einer plötzlich auftretenden, großflächigen und diffusen erysipelartigen Rötung der vergrößerten Brust. Die Haut ist ödematös geschwollen, derb infiltriert, teilweise schmerzhaft und häufig überwärmt. Es zeigt sich das Bild der Orangenhaut: „Peau d´ orange“ oder auch „Apfelsinenschalenphänomen“. Diese Hautveränderungen sind meist in einem oder beiden unteren Quadranten lokalisiert. In vielen Fällen wird von einer Mamillenretraktion berichtet. Seltener werden axilläre Schmerzen, Juckreiz der Mamillen, geschwollene Arme und Knochenschmerzen beschrieben. Wegen der als Entzündung imponierenden klinischen Symptome gilt die Mastitis non-puerperalis als wichtigste Differentialdiagnose des IBC. Desweiteren bestehen Verwechslungsmöglichkeiten mit Abszessen, venösen Thrombosen, zirkumskripter Sklerodermie,

Pannikulitis, leukämischen Infiltraten und dem Morbus Paget der Mamille (Solomon et al. 2007).

Bei der Palpation der Brust fällt eine in die Tiefe reichende Induration auf, unter der sich nur in etwa der Hälfte der Fälle ein solider Tumor abgrenzen lässt (Meuret 1994, Jaiyesimi et al. 1992, Schneider et al. 2003, Lucas und Perez-Mesa 1978, Liauw et al. 2004, Ellis und Teitelbaum 1974). Im Stagingssystem der UICC wird dem Primärtumor die klinische Kategorie T4d zugeordnet. Bei über 90% der Patientinnen lassen sich entlang der Hauptlymphabflusswege der V. axillaris Lymphknotenmetastasen tasten. Ipsilaterale Lymphknoten der Level I bis III und in der infra- und supraklavikulären Region werden befallen. Nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2003 treten die Stadien N1i bis N3ciii auf (Meuret 1994, Jaiyesimi et al. 1992, Zylberberg et al. 1982).

Inflammatorische Karzinome der Brust werden in die Tumorstadiengruppe IIIb eingeteilt, sollten jedoch von anderen lokal fortgeschrittenen Karzinomen der Gruppe III unterschieden werden (Anderson et al. 2003, Le et al. 2005a).

4 . 4 Histopathologie

Verantwortlich für die pathognomonischen klinischen Hauterscheinungen sind Okklusionen und Dilatationen subkutaner Lymphgefäße, Kapillaren und Venulen durch lymphatische Tumoremboli. Man spricht von „Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa“ (histopathologische Klassifikation: L₁ bzw. V₁). Die Tumoremboli stammen von einem weitgehend undifferenzierten, meist duktal-invasiven Karzinom. Das IBC infiltriert diffuser als andere invasive Mammakarzinome das gesamte Brustdrüsengewebe. Deshalb lässt sich oft keine solide Tumormasse abgrenzen. Im Tumorpräparat zeigen sich keine spezifischen histopathologischen wohl aber immunhistochemische Unterscheidungsmerkmale zu anderen lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen (Zylberberg et al. 1982, Liauw et al. 2004, Jaiyesimi et al. 1992, Sawaki et al. 2006). Die UICC empfiehlt 2003 bei negativer Hautbiopsie und nicht lokalisierbarem Primärtumor die pathologische Klassifikation pTx. Nur bei histologisch nachgewiesenem positiven Hautbefund soll pT4d verwendet werden.

4 . 5 **Diagnose**

Die Diagnose des inflammatorischen Karzinoms wird nach wie vor anhand der entzündlichen Hautveränderungen prima vista gestellt. Dazu vergehen vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung im Median nur etwa 2,5 Monate; bei anderen Brustkrebsformen werden 5 Monate angegeben (Jaiyesimi et al. 1992, Zylberberg et al. 1982). Die klinischen Befunde werden heute durch die bildgebenden Verfahren der Sonographie, Mammographie, sowie in Einzelfällen auch Computertomographie und Magnetresonanztomographie bestätigt. Im Mammogramm zeigen sich eine verdickte Kutis, diffus verdichtetes Parenchym, trabekuläre Verdickungen und Stromavergrößerungen, Hypervaskularisierungen, Mamillenretraktionen, Mikrokalzifizierungen sowie axilläre Lymphknotenmetastasen. Sonographisch auffällig sind Hautverdickungen, diffuse Erhöhungen der Echogenität, senkrecht zur Haut stehende Lymphbahnen, evtl. vorhandene solide Tumoren, Multizentrität oder Multifokalität, Infiltrationen des M. pectoralis major und axilläre Lymphknotenmetastasen (Tardivon et al. 1997, Dershaw et al. 1994, Kushwaha et al. 2000, Gunhan-Bilgen et al. 2002, Kamer et al. 2006). Die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel kann aufgrund ihrer hohen Sensitivität von über 95% bereits Frühstadien detektieren und stellt damit ein additives Verfahren bei mammographisch sehr dichter Brust und multifokal knotigem Tastbefund dar. Sie kann jedoch nicht zwischen entzündlicher Hyperämie und tumorbedingter Neoangiogenese differenzieren, weshalb der Einsatz zur artdiagnostischen Einordnung und Unterscheidung zwischen Mastitis und IBC beschränkt bleibt (Kuhl und Schild 1999, Lee et al. 2005). Die bildgebenden Verfahren werden auch im Therapieverlauf zur Responsebeurteilung der PST und primären Radiotherapie verwendet.

Die präoperative histologische Sicherung des Tumors erfolgt über eine offene Schnittbiopsie oder mittels sonographisch, mammographisch bzw. computertomographisch gestützter Stanzbiopsie. Hierbei sollten neben dem suspekten Tumorbefund auch Haut und Unterhaut mit möglichst großlumigen Stanzzyllindern erfasst werden (Chu et al. 1980, Kamer et al. 2006, Zylberberg et al. 1982).

Für eine definitive Diagnosestellung muss immer eine klinische Symptomatik vorliegen. Der histologische Nachweis von Tumoremboli alleine ist nicht ausreichend (Sawaki et al. 2006).

4 . 6 Therapie

In den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts galt im angloamerikanischen Raum die radikale Operation des inflammatorischen Mammakarzinoms als wenig Erfolg versprechend. Die besten palliativen Resultate wurden mit einer alleinigen hochdosierten protrahierten Radiotherapie mit 60 bis 80 Gy oder einer Kombination aus Operation und Bestrahlung erzielt. Die Patientinnen hatten eine schlechte Prognose. Bei 50% bis 80% kam es zu Lokalrezidiven und mehr als 90% entwickelten bereits nach weniger als zwei Jahren Fernmetastasen. Die medianen Überlebenszeiten betrugen nur etwa 1 bis 20 Monate, die 5 Jahresüberlebensrate weniger als 5% (Chu et al. 1980, Harris 1991, Zucali et al. 1976). Vom ursprünglichen Verständnis als lokalem Geschehen folgte ein Paradigmenwechsel zum aktuellen Bild einer chronischen Tumorerkrankung mit lokaler Komponente und früher systemischer Dissemination. Moderne Behandlungsstrategien sind deshalb multimodal konzipiert. Die Sandwichmethode sieht nach einer systemischen Induktionschemotherapie die eingeschränkt radikale Mastektomie mit nachfolgender Bestrahlung vor. Die Behandlung wird durch eine adjuvante Erhaltungstherapie abgeschlossen. Hormonrezeptorpositive Frauen erhalten zusätzlich eine langjährige endokrine Therapie.

Mit multimodalen Therapiemaßnahmen können objektive Responseraten von über 80% und 5 Jahresüberlebensraten von 50% erzielt werden. Die weitere Optimierung und Abstimmung der Chemo- und endokrinen Therapie sind derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung.

4 . 7 Problemstellung

Inflammatorische Mammakarzinome sind seltene Formen des Brustkrebses, die sich von anderen Malignomen der Frau durch Klinik, schnelles Wachstum und die Neigung zu früher Disseminierung unterscheiden. Die Prognosefaktoren und moderne Therapieverfahren werden kontrovers diskutiert.

Bisherige Therapieempfehlungen beruhen größtenteils auf retrospektiven Studien (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad A) mit kleinen Patientenzahlen. Der Mangel an verlässlichen klinischen Daten erschwert die Arbeit des Klinikern beim Umgang mit

diesen Tumoren erheblich. Im deutschsprachigen Raum ist zu diesem Thema bisher noch keine Therapiestudie veröffentlicht worden. Es war daher notwendig, in einer multizentrischen Studie repräsentative klinische Daten zu sammeln, zu bewerten und Ergebnisse mit der aktuellen Literatur zu diskutieren.

5 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Darstellung von Klinik, Diagnose und Therapie dieser seltenen Erkrankung im Rahmen einer multizentrischen, retrospektiven Studie an der Universitätsklinik Jena und weiteren Kliniken in Ostthüringen. Mehrere Arztpraxen niedergelassener Allgemeinmediziner, Gynäkologen und internistischer Onkologen wurden ebenfalls einbezogen.

Die aus dieser Studie gewonnen Ergebnisse des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens sollen ausgewertet und kritisch mit der aktuellen Literatur diskutiert werden. Die Prognosefaktoren der Erkrankung werden ebenfalls untersucht und ausgewertet, um Aussagen über den individuellen Krankheitsverlauf treffen zu können.

In unserer Untersuchung befassten wir uns nur mit der „primären“ Form dieser Erkrankung. Die sekundäre Form entsteht erst im Verlauf längerdauernder Tumorerkrankungen der Brust unter dem Bild entzündlicher Hautveränderungen mit Infiltrationen (Schafer et al. 1987, Chang et al. 1998b).

6 Methodik

Die Seltenheit der Erkrankung erlaubt eine prospektive Evaluation nur im Rahmen großer multizentrischer Studien. Durch eine retrospektive Analyse können die gewonnenen Daten im Kontext der aktuell verfügbaren Evidenz dennoch ausgewertet werden.

6 . 1 Patientenkollektiv

Die untersuchte Studienregion „Ostthüringen“ umfasst die kreisfreien Städte Gera, Jena und Weimar, sowie die Landkreise Saale-Holzland-Kreis, Saale-Orla-Kreis, Saalfeld-Rudolstadt, Weimarer Land, Altenburger Land und Greiz. In dieser Region leben ca. 1 Million Einwohner, davon annähernd 500.000 Frauen als Zielpopulation (Nagel et al. 2002).

Nach Recherchen an der Uniklinik Jena, im Tumorzentrum Jena und in Archiven verschiedener Kliniken und Arztpraxen niedergelassener Allgemeinmediziner, Gynäkologen und Onkologen der Studienregion Ostthüringen (siehe Tabelle 1) konnten insgesamt 71 neuerkrankte Frauen im Rekrutierungszeitraum zwischen Januar 1991 und Dezember 2003 in die Untersuchung aufgenommen werden.

Wir berücksichtigten alle Fälle mit der eindeutigen Diagnose „primäres inflammatorisches Mammakarzinom“. Alle Patientinnen mussten eine komplette Stadiendiagnostik durchlaufen haben. Eingeschlossen wurden auch Fälle mit Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten. Die sekundären Formen sowie andere lokal fortgeschrittene Mammakarzinome waren nicht Gegenstand dieser Arbeit. Ausgeschlossen wurden 13 der 71 Patientinnen wegen primärer klinisch manifester Fernmetastasen (UICC-Klassifikation: M₁). Deshalb beschreiben wir in dieser Untersuchung **58** Patientinnen. Alle gaben den behandelnden Kliniken, den im ambulanten Bereich weiterbehandelnden Ärzten sowie dem Tumorzentrum Jena ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Verwendung und Auswertung Ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken.

Tab. 1: Teilnehmende Kliniken und Praxen sowie die Anzahl der dort diagnostizierten Fälle

Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena Abteilungen: Frauenheilkunde, Radiologie, Innere Medizin II – Onkologie, Allgemeine Chirurgie, Bachstraße 18, 07743 Jena bzw. Erlanger Allee 101, 07740 Jena	41
Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar, Abteilungen: Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Allgemeine und viszerale Chirurgie, Henry-van-de-Velde-Straße 2, 99425 Weimar	7
Kreiskrankenhaus Altenburg gGmbH, Frauenklinik, Am Waldessaum 10, 04600 Altenburg	7
Thüringen-Klinik "G. Agricola" Saalfeld, Chirurgische Klinik, Rainweg 68, 07318 Saalfeld	6
SRH Wald-Klinikum gGmbH Gera, Klinik für Strahlentherapie, Straße des Friedens 122, 07548 Gera	5
Robert-Koch-Krankenhaus Apolda, Gynäkologie, Jenaer Straße 66, 99510 Apolda	2
Kreiskrankenhaus Greiz GmbH, Abteilungen: Chirurgische Klinik II und Medizinische Klinik I, Dr. Wichmann-Straße 12, 07973 Greiz	2
Kreiskrankenhaus Schleiz, Gynäkologische und geburtshilfliche Abteilung, Berthold-Schmidt-Str. 7-9, 07907 Schleiz	1
Klinikum Burgenlandkreis gGmbH, Saale-Unstrut Klinikum Naumburg, Humboldtstraße 31, 06618 Naumburg	0
Dres. med. Sabine Hahnfeld, Bruno Krombholz, Jens Pleißner, FÄ für Innere Medizin, Lassalle Str. 8, 07743 Jena	0
PD Dr. med. habil. Klaus Ruffert, FA für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Ernst-Abbe-Straße 15, 07743 Jena	0
Dr. med. Edeltraut Schumann, FÄ für Allgemeinmedizin, Michaelisstraße 51, 06618 Naumburg	0
Dipl. Med. G. und R. Thate, FÄ für Allgemeinmedizin und Kinderheilkunde, Bahnhofstraße 22, 96688 Großkorbetha	0
Dr. med. Kristina Schütz, FÄ für Gynäkologie und Geburtshilfe, Eisenberger Straße 79, 07629 Hermsdorf	0

6.2 Untersuchungsmaterialien

Eingang in diese Untersuchung fanden anamnestische Angaben, klinische und paraklinische Untersuchungsbefunde und Verlaufsbeurteilungen sowie Bewertungen und Befundungen bildgebender Verfahren aus den Krankenakten der Patientinnen. Weitere Informationen und Daten aus längerfristigen Nachbeobachtungen konnten aus der elektronischen Kartei des Tumorzentrums Jena, im Verbundsystem des Giessener Tumordokumentationssystems, gewonnen werden. Außerdem wurden mehrere niedergelassene Ärzte zum weiteren Krankheitsverlauf der Patientinnen angeschrieben oder persönlich befragt.

6 . 3 Methoden

6 . 3 . 1 Datenerhebung

Allgemeine Daten wie Größe, Gewicht und gynäkologischer Status wurden erhoben. Anamnestisch wurden außerdem Vorerkrankungen und familiären Erkrankungen erfragt.

Besonderes Augenmerk wurde auf detaillierte Angaben zur Erstsymptomatik gelegt. Diagnostik, Charakteristika und Stadieneinteilung des Tumors wurden genau erfasst. Zu den untersuchten histopathologischen Daten gehörten neben dem pathologischen Erscheinungsbild unter anderem Angaben zur Lymphgefäß- und Kapillarinvasion und zum Hormonrezeptorstatus. Diese Angaben wurden den jeweiligen Befunden der pathologischen Institute entnommen.

Die Daten aus konservativen Therapiemaßnahmen mit Zytostatika, endokrin wirksamen Substanzen und Bestrahlung wurden gesammelt und ausgewertet. Das Tumoransprechen auf die einzelnen Therapiemaßnahmen wurde bewertet. Aus Operationsberichten wurden Angaben über invasive Maßnahmen gewonnen.

6 . 3 . 2 Klinische Nachbeobachtung

Daten aus dem Nachbeobachtungszeitraum wurden durch wiederholte Besuche der stationären und ambulanten Archive der Kliniken gesammelt. Schriftlich und persönlich wurde der Kontakt zu den niedergelassenen Ärzten, die mit der Nachsorge der Patientinnen betraut waren, aufgenommen. Der sorgfältigen Dokumentation des Tumorzentrums Jena konnten wir langfristige Verlaufskontrollen entnehmen. Zensusdatum für das Follow-up war der 17. Februar 2006. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden Auftreten und Therapie von Tumorrezidiven und Fernmetastasen sowie die Überlebenszeiten erfasst und analysiert.

Bei sechs Patientinnen (10,3%) war es trotz intensiver Recherche nicht möglich, den Verbleib nach Therapieabschluss zu erfahren und den Krankheitsverlauf zu aktualisieren. Die Nachbeobachtungszeit lag im Durchschnitt bei 27,6 Monaten (Median: 18,2). Neun Patientinnen (15,5%) konnten mehr als fünf Jahre und eine länger als sieben Jahre nach Therapieende beobachtet werden.

6 . 3 . 3 **Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Der Schwerpunkt der Arbeit lag in Beschreibung und Exploration der klinischen Ergebnisse sowie der Analyse von Überlebenszeiten. Alle statistischen Prozeduren wurden mit Microsoft Office Excel 2000 und 2003 sowie dem SPSS-Softwareprogramm (Statistical Package for the Social Science Version 12.0 und 14.0) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Textform und zum Teil graphisch dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied wurde für die Kaplan-Meier-Methode bei einem p-Wert von kleiner 0,05 und ein hoch signifikanter Unterschied bei $p < 0,01$ angenommen. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei $p < 0,1$ in der Cox-Regression.

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beobachtungsendpunkt diente der Analyse der Überlebenszeiten zur Abschätzung des Therapieerfolges und des Effektes der Prognosefaktoren. Zum finalen Erfassungszeitpunkt bestanden hinsichtlich des Verbleibs der Patientinnen grundsätzlich drei Möglichkeiten:

- Die Patientin lebt
- Die Patientin ist verstorben
- Der Verbleib der Patientin kann nicht geklärt werden

Als Anfangspunkt für die Zeitintervalle des rezidiv- und metastasenfreien Überlebens wurde das Abschlussdatum der Therapiemaßnahmen ohne endokrine Therapie gewählt. Als Endpunkt galt das Eintreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Bei rezidiv- und metastasenfreien Frauen wurde der Tod bzw. bei unbekanntem Verbleib der Zeitpunkt des letzten Kontaktes als Endpunkt gewählt.

Die Verwendung von auf diesem Wege erhobenen zensierten Überlebenszeitdaten hat den Vorteil, dass alle Fälle in die Berechnungen einbezogen werden können und wegen der höheren Fallzahlen die Aussagekraft steigt. So kann den unterschiedlichen Follow-up-Verläufen entsprechend Rechnung getragen werden. Die graphische Darstellung der Überlebenszeitverteilung der Grundgesamtheit sowie der untersuchten Untergruppen erfolgte in Form einer umgekehrten Summenhäufigkeitsfunktion unter Berücksichtigung der zensierten Daten gemäß der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan und Meier 1958). Rezidiv- und fernmetastasenfreie Intervalle wurden hingegen als Summenhäufigkeitsfunktion nach Kaplan-Meier abgebildet.

Der statistische Vergleich der Gruppen auf Signifikanz erfolgte unter Verwendung des Log Rank-Testes. Weitere Analysen wurden mit dem univariaten Cox-Regressions-Modell durchgeführt. Positive Regressionskoeffizienten B verringern die Ereigniswahrscheinlichkeit, während negative diese vergrößern. Der $\text{Exp}(B)$ ist der Wert, um den sich das Risiko für ein Ereignis verändert, wenn die untersuchte Variable um eine Einheit steigt. Ein Wert von eins lässt das Risiko unverändert. Ist der Wert größer eins steigt das Risiko für ein Ereignis. Ist der Wert kleiner eins, sinkt das Risiko. Multivariate Analysen wurden ebenfalls mit dem Cox-Regressionsmodell berechnet. Dabei wurden die signifikanten Variablen der univariaten Analyse in das Modell eingeschlossen. Die Reduktion der Variablen erfolgte über eine schrittweise Rückwärtsprozedur nach der Waldmethode.

6 . 4 Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde EDV-gestützt mit Hilfe der Literaturdatenbanken Medline und Pubmed sowie der Internetsuchmaschine Google für die Jahre 1960 bis 2006 durchgeführt. In medizinischen Fachzeitschriften wurde nach aktuellen Berichten und Veröffentlichungen gesucht. Weitere wichtige Literaturstellen aus früherer Zeit wurden den Literaturverzeichnissen vorhandener Publikationen und Monographien entnommen.

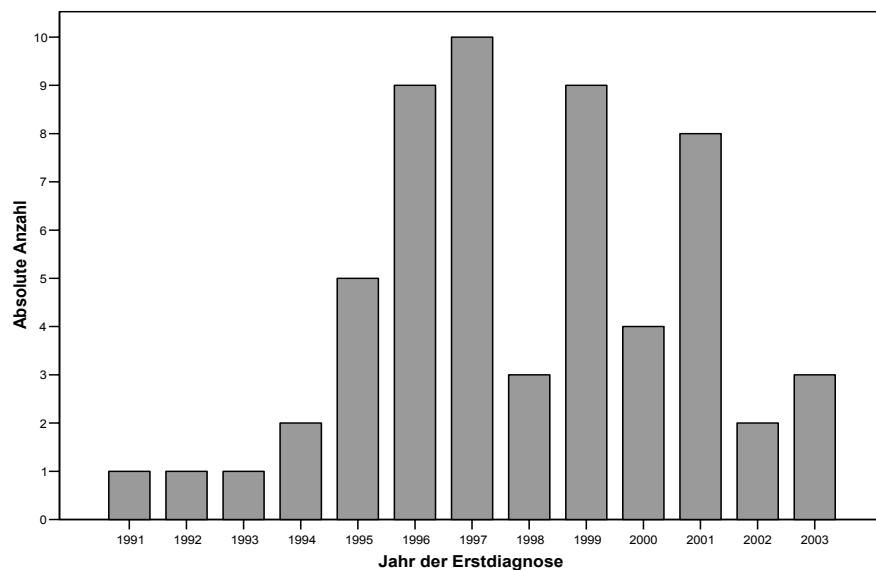
7 Ergebnisse

7.1 Allgemeine Daten

Die primäre Datensichtung umfasste die Jahre 1987 bis 2003. Für die Jahre 1987 bis 1994 konnten wir in den Operationsbüchern des Archivs der Universitätsfrauenklinik Jena 234 operierte Mammakarzinome finden. Darunter waren sieben inflammatorische Karzinome (3%). 1991 wurde das früheste und 2003 das letzte diagnostiziert. Die Anzahl der erstdiagnostizierten Patientinnen für die einzelnen Jahre ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Der mittlere Gesamtbeobachtungszeitraum von der Diagnosestellung bis zum individuellen- oder Untersuchungsendpunkt betrug 36,2 Monate (Median: 18,4). Maximal konnten 110 Monate des Krankheitsverlaufs beobachtet werden. Angaben zum Alter und weitere Patientenmerkmale sind in Tabelle 2 zu finden.

Abbildung 1: Anzahl der Erstdiagnosen in den Jahren des Untersuchungszeitraumes



7.2 Gynäkologischer Status

Zum Zeitpunkt der Diagnose war keine Patientin schwanger. Anamnestisch gaben die Frauen ein bis sechs Geburten an. Durchschnittlich betrug die Zahl der Partus 1,5.

Die Zeit zwischen Menarche und Eintritt in die Menopause (=Menstruationsjahre) betrug im Durchschnitt 35,3 Jahre (Median: 36; Spannweite 18-51 Jahre). 8,6% der Patientinnen (n=5) wurden bereits vor Erkrankungsbeginn wegen benignen

Erkrankungen hysterektomiert und beidseits ovariectomiert, wodurch eine vorzeitige Menopause eintrat. Eine weitere Patientin wurde nach Hysterektomie und beidseitiger Ovariectomie mit Östrogenen substituiert. Durch Bestrahlung der Ovarien traten 3,4% der Frauen (n=2) in die Menopause. 10,3% der Frauen (n=6) berichteten von der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Drei Frauen (5,3%) wurden im Vorfeld der Erkrankung aufgrund klimakterischer Beschwerden hormonell therapiert.

Bei 19% der Frauen (n=11) hatten weibliche Verwandte ersten Grades (Mutter oder Schwester) und bei einer weibliche Verwandte zweiten Grades (Großmütter oder Cousinen) ein Mammakarzinom. Bei 24,1% (n=14) wurden in der Verwandtschaft ersten Grades bösartige Tumoren anderer Organsysteme beschrieben.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

	Durchschnitt (Median; Spannweite)/ Anteil (Anzahl)	Anteil (Anzahl)
Alter	59,07 Jahre (59; 33 - 83)	Pathologischer Tumortypus
Größe	163 cm (164; 140 - 174)	invasiv duktal 79,3% (n=46)
Gewicht	78 kg (76; 48 - 120)	invasiv lobulär 8,6% (n=5)
BMI	29,3 kg/m ² (28,3; 19,5 - 41,2)	sonstige 11,9% (n=7)
Menarche	13,4 Jahre (14; 11 - 16)	Histologisches Grading
Gravida	79,3% (n=46)	G1 0,0% (n=0)
Nullipara	20,7% (n=12)	G2 8,6% (n=5)
Erste Geburt	25,5 Jahre (23; 18 - 41)	G3 72,4% (n=42)
Menopause	47,9 Jahre (48; 37 - 55)	G4 6,9% (n=4)
prämenopausal	25,9% (n=15)	Lymphangiosis carcinomatosa (L)
postmenopausal	72,4% (n=42)	Invasion 50,0% (n=29)
Lokalisation des inflammatorischen Karzinoms		keine Invasion 48,3% (n=28)
Rechts	53,4% (n=31)	nicht untersucht 1,7 % (n=1)
Links	44,8% (n=26)	Hämangiosis carcinomatosa (H)
Beidseits	1,7% (n=1)	Invasion 20,7% (n=12)
Rötung	81,0% (n=47)	keine Invasion 77,6% (n=45)
Schwellung	58,6% (n=34)	nicht untersucht 1,7% (n=1)
Induration	60,3% (n=35)	Östrogenrezeptoren
Peau d'orange	31,0% (n=18)	Positiv 50,0% (n=29)
Schmerzen	29,3% (n=17)	Negativ 36,2% (n=21)
Überwärmung	19,0% (n=11)	Progesteronrezeptoren
Mamillenretraktion	27,6% (n=16)	Positiv 55,2% (n=32)
Mamillensekretion	3,4% (n=2)	Negativ 31,0% (n=18)
Palpable Masse	29,3% (n=17)	ER pos. /PR pos. 43,1% (n=25)
Klinischer Lymphknotenstatus		ER pos. /PR neg. 6,9% (n=4)
N0	24,1% (n=14)	ER neg. /PR pos. 12,1% (n=7)
N1	24,1% (n=14)	ER neg. /PR neg. 24,1% (n=14)
N2	6,9 % (n=4)	HER-2/neu-Status
N3	12,1% (n=7)	Überexpression 31,8% (n=7)
Nx	17,2% (n=10)	Keine Überexpression 68,2% (n=15)
Pathologischer Lymphknotenstatus		
0 bis 5	34,0% (n=16)	
6 bis 9	19,1% (n=9)	
mehr als 10	46,8% (n=22)	

7 . 3 Vorerkrankungen

Bei fünf Frauen waren benigne Veränderungen der Brust in der Krankengeschichte zu finden. Zwei hatten Erkrankungen in der kontralateralen Brust. Bei weiteren zwei Patientinnen konnte die Lokalisation nicht aufgeklärt werden. Nur bei einer konnte anamnestisch eine Entzündung auf der Seite des IBC ermittelt werden.

Weitere fünf Frauen waren in der Vergangenheit einmal an einem Brustkrebs erkrankt und wurden erfolgreich therapiert. Die Intervalle zwischen der ersten Tumorerkrankung und der Manifestation des kontralateralen inflammatorischen Karzinoms betrugen 4, 5, 13, 18 und 20 Jahre. Eine wies zum Zeitpunkt der Diagnose ein kontralaterales nicht-inflammatorisches Mammakarzinom auf. Bei drei weiteren (5,1%) wurde neben dem Brustkrebs erstmalig ein Karzinom des Gastro-Intestinaltraktes, bei einer weiteren ein Ovarialkarzinom diagnostiziert.

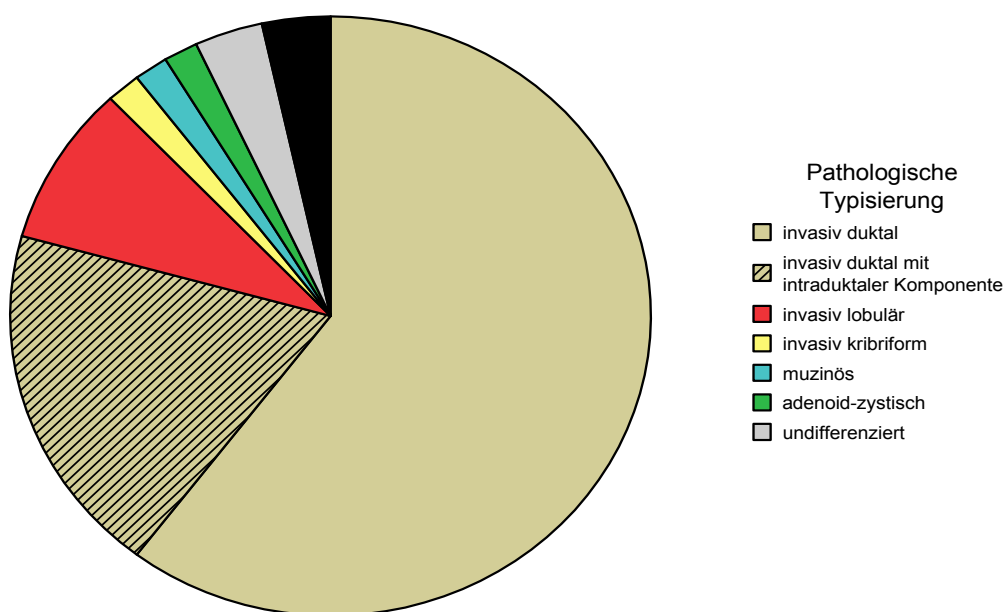
7 . 4 Klinische Symptome

Die von uns untersuchten Patientinnen zeigten eine Vielzahl charakteristischer klinischer Symptome (siehe Tabelle 2), die jedoch aufgrund ihres Erscheinungsbildes häufig mit entzündlichen Veränderungen verwechselt wurden. 27,6% erhielten anfangs unter den Verdachtsdiagnosen Mastitis non puerperalis oder Abszess eine antibiotische Behandlung. Bei zwei Patientinnen führten Stürze auf die Brust zur Bildung von Hämatomen. Erst die weiterführende Diagnostik erkannte bei diesen inflammatorische Karzinome.

7.5 Histologie und Charakteristika des Tumors

Bei 81% der untersuchten Frauen (n=47) wurde die Tumorphistopathologie vor Therapiebeginn durch Stanzbiopsien und Probeexzisionen bestimmt. Bei fünf weiteren (8,6%) wurde die Therapie mit operativen Maßnahmen begonnen und die Histologie des Tumors anhand der dabei gewonnen Präparate bewertet. Ein separates Axillasampling vor modifiziert radikaler Mastektomie oder brusterhaltender Therapie fand bei zwei Patientinnen (3,4%) statt. Die entdeckten histologischen Merkmale des Tumors und deren Häufigkeiten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die genaue histologische Typisierung des Tumors ist in Abbildung 2 dargestellt. Zusätzlich zu den malignen Veränderungen fielen bei 36,2% (n=21) lymphohistiozytäre Infiltrate in der Tumorperipherie auf.

Abbildung 2: Histologische Typisierung des Tumors



Der pathologische Lymphknotenstatus ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Pathologischer Lymphknotenstatus nach WHO

Einteilung nach histologisch befallenen Lymphknoten	Anzahl	%
N0	7	12,1
N1 gesamt	33	56,9
N1bi	5	8,6
N1bii	16	27,6
N1biii	11	19,0
N1, nicht näher spezifiziert	1	1,7
N2	4	6,9
N3	2	3,4
fehlend	12	20,7

7 . 6 Bildgebende Diagnostik

In der bildgebenden Diagnostik wurden hauptsächlich Mammographien und Sonographien durchgeführt. Die Ergebnisse der röntgenologischen Befunde der Brustdrüse konnten bei 72,4% der Patientinnen (n=42) ausgewertet werden. In 85,7% wurde das Karzinom bestätigt und in 14,3% wurden keine Läsionen gesehen. Befunde aus sonographischen Untersuchungen wurden bei 81% (n=47) gefunden. Der Tumor konnte darin bei 85,1% der Fälle bestätigt werden. Multizentrisches Wachstum war bei 5,2% (n=3) und multifokales Wachstum bei 13,8% (n=8) nachweisbar. Eine untergeordnete Rolle spielten Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT). Die bei 24,1% (n=14) durchgeführte MRT-Untersuchung konnte bei 85,7% die Diagnose bestätigen. Die CT-Untersuchung von 8,6% (n=5) zeigte in allen Fällen neoplastische Veränderungen.

Der Ausschluss abdominaler Metastasen erfolgte bei 86,2% (n=50) durch Ultraschall, bei 15,5% (n=9) durch CT und bei 1,7% (n=1) durch MRT. Metastasen im Thorax konnten bei 93,1% (n=54) durch konventionelle Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen, bei 25,9% durch CT und bei 1,7% (n=1) durch MRT ausgeschlossen werden. Eine Metastasierung in das Skelettsystem wurde bei 86,2% (n=50) durch Skelettszintigraphie ausgeschlossen.

7 . 7 Paraklinische Befunde

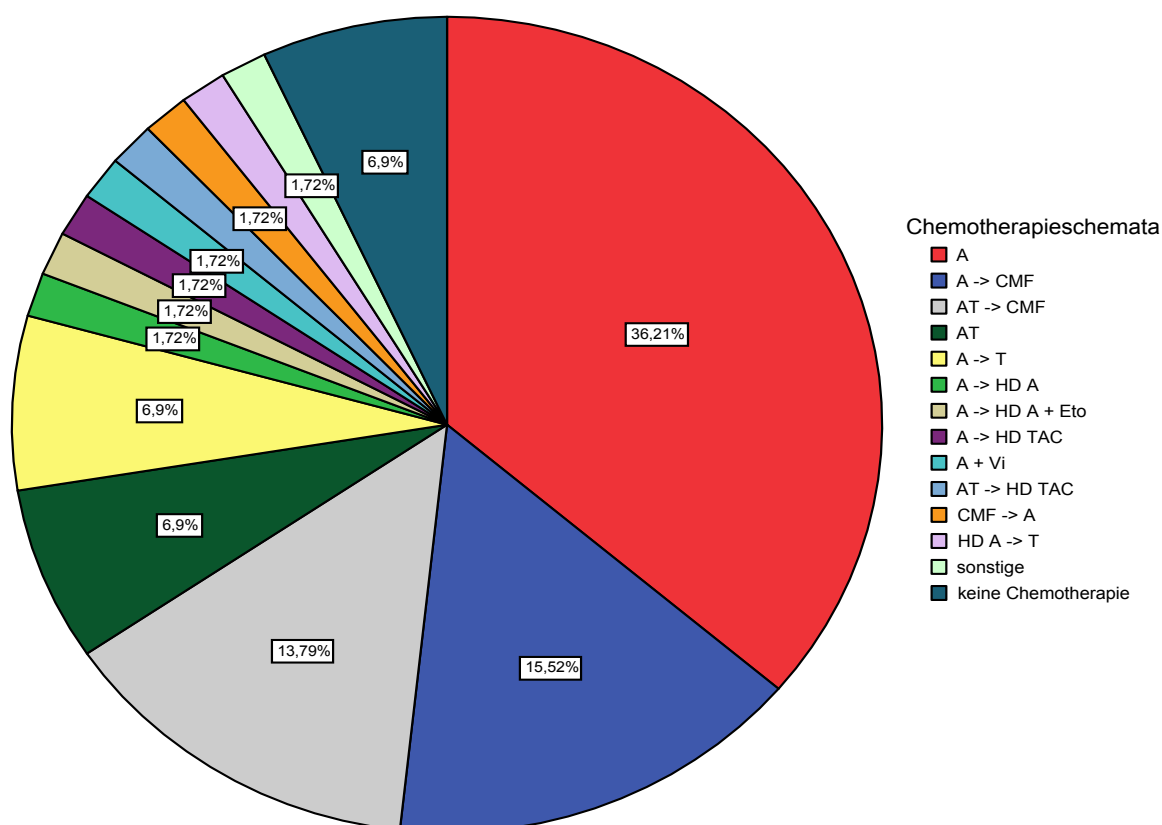
Blutbildwerte und Ergebnisse der klinischen Chemie lagen allesamt innerhalb der Referenzbereiche.

7.8 Therapie

7.8.1 Chemotherapie

Bei der Vielzahl verschiedener Krankheitsverläufe, Stadieneinschätzungen und beteiligten Einrichtungen wurden unterschiedliche Zytostatikakombinationen verwendet. Die Abbildung 3 soll dazu einen Überblick vermitteln.

Abbildung 3: Übersicht über die verwendeten Chemotherapieschemata



Legende zur Abb. 3: Chemotherapieschemata: A = anthrazyklinhaltiges Schema, CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat und (5-)Fluorouracil; AT = Anthrazyklin und Taxan, Eto = DNA-Topoisomerasehemmer Etoposid (Vepesid®), Vi = Vinca-Alkaloid (Vincristin), HD = Hochdosischemotherapie mit den verwendeten Zytostatika, TAC = Taxan, Anthrazyklin und Cyclophosphamid

Insgesamt erhielten 93,1% der Patientinnen (n=54) eine systemische Chemotherapie mit Zytostatika. Bei vier Patientinnen wurde keine Chemotherapie durchgeführt; Eine Patientin (79 Jahre) erhielt bei schlechtem Allgemeinzustand nur eine endokrine Therapie und verstarb drei Monate nach Diagnosestellung an einer Lungenarterienembolie. Bei einer weiteren (73 Jahre) wurde wegen chronischer Herzinsuffizienz nur operiert und nachbestrahlt. Bei weiteren zwei Frauen konnte keine Ursache für einen Verzicht auf Chemotherapie eruiert werden.

Primär systemische Therapie

Primär systemisch wurden 86,2% (n=50) behandelt. Die hierbei eingesetzten Chemotherapieschemata sind in Tabelle 3 dargestellt. 40 Patientinnen (70%) erhielten sowohl vor als auch nach einer Operation systemisch wirksame Zytostatika (=Sandwichverfahren).

Tabelle 3: Primär systemische Chemotherapien

Chemotherapieschema	Anzahl	%
Epirubicin und Cyclophosphamid (EC)	19	32,8
Epirubicin, Cyclophosphamid und (5-) Fluorouracil (FEC)	19	32,8
Epirubicin und Taxane (ET)	8	13,8
Sonstige	4	6,9
Keine primäre systemische Therapie erhalten	8	13,8

Die mit Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) behandelten Frauen zeigten in 72% (n=13) eine partielle Remission. 22,2% (n=4) zeigten eine minimale Remission und 5,6% überhaupt kein Ansprechen des Tumors. Bei 79% (n=15) entwickelten sich im Krankheitsverlauf Fernmetastasen. Diese traten im Durchschnitt nach 19,8 Monaten (Median: 7,3) auf. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug bei diesen 26,5 Monate (Median: 12).

Die Verwendung von Epirubicin, Cyclophosphamid und (5-)-Fluorouracil (FEC) bewirkte bei 76,5% (n=13) partielles, bei 5,9% (n=1) minimales und bei 5,9% (n=1) kein Ansprechen des Karzinoms. Bei zwei Patientinnen kam es unter der Therapie zur Progression der Erkrankung. Bei 47% traten in der Nachbeobachtungszeit Filiae auf. Dies geschah durchschnittlich nach 54,6 Monaten (Median: 47,2). Mit diesem Therapieschema behandelte Frauen lebten durchschnittlich noch 43,3 Monate (Median: 24) nach Diagnosestellung.

Bei den Patientinnen, die mit einer Kombination aus Epirubicin und Taxanen (ET) behandelt wurden, traten in allen acht Fällen partielle Remissionen ein. In der Nachbeobachtungszeit entstanden bei 75% Fernmetastasen. Die durchschnittliche Zeit bis zu ihrer Entdeckung betrug 17,3 Monate (Median: 5,8). Unter dieser Therapie lebten die Frauen noch durchschnittlich 29,6 Monate (Median: 15,6).

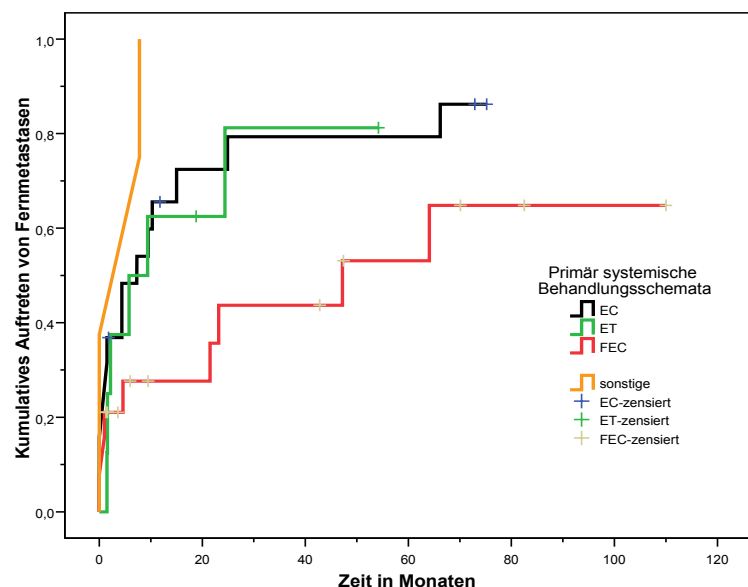
Vier Patientinnen wurden mit anderen primär systemischen Chemotherapieregimen behandelt. In zwei Fällen sprach der Tumor minimal darauf an. Im dritten Fall schritt

die Erkrankung voran und im vierten Fall konnte die Response nicht geklärt werden. Alle vier zeigten nach einer medianen Zeit von zwei Monaten Fernmetastasen. Sie überlebten im Durchschnitt 13,1 Monate (Median: 1,7).

25% der Patientinnen ohne PST entwickelten Fernmetastasen. Diese wurden durchschnittlich nach 51,4 Monaten entdeckt. Die mittlere Überlebenszeit betrug 39,4 Monate (Median: 33,7).

Die Überlebenszeiten und lokalrezidivfreien Intervalle der Patientinnen zeigten unter den einzelnen Chemotherapien im Log Rank-Test keine signifikanten Unterschiede ($p>0,30$, $p>0,52$, $p>0,96$ und $p>0,35$). Für die jeweiligen fernmetastasenfreien Intervalle konnten wir jedoch signifikante Unterschiede erkennen. Patientinnen mit primär systemischem FEC-Schema entwickelten signifikant später Fernmetastasen als die anderen [54,6 Monate (Median: 47,2) versus 17,9 Monate (Median: 5,8)] ($p=0,0279$). Die Abbildung 4 enthält die dazugehörige Summenhäufigkeitskurve.

Abbildung 4:
Aufreten von Fernmetastasen
jeweils nach primär systemischen
Chemotherapieschemata
aufgeschlüsselt

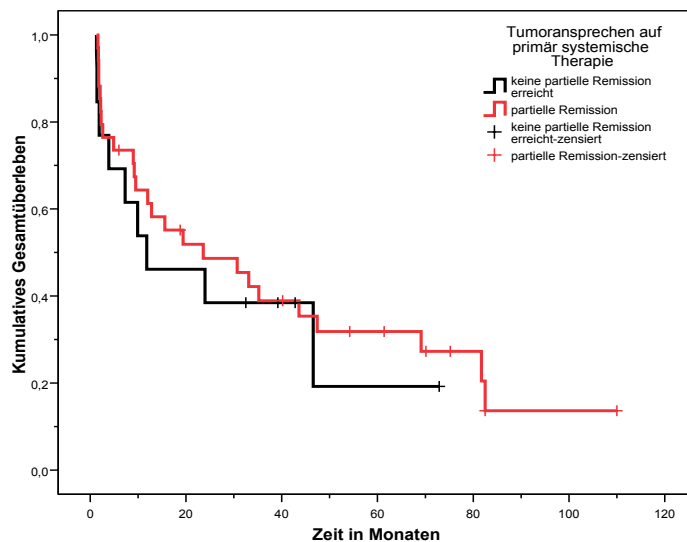


Klinische Remission

Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit Response und „no response“ auf primäre systemische Therapie ($p=0,59$). Siehe hierzu Abbildung 5.

Abbildung 5:

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der klinischen Remission des Tumors auf primär systemische Chemotherapie

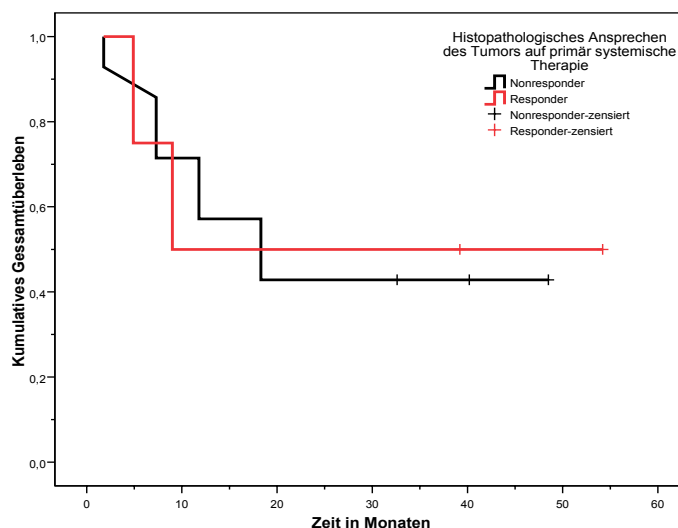


Pathologische Remission

Die Analyse der histopathologischen Tumorrückbildung nach primärer systemischer Chemotherapie zeigte, dass Lokalrezidive und Fernmetastasen bei Respondern und Nonrespondern gleich schnell entstanden ($p=0,0551$ und $p=0,228$). Die Gesamtüberlebenszeiten beider Gruppen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0,937$). Siehe Abbildung 6.

Abbildung 6:

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Ansprechen



Gesamte systemische (primäre und adjuvante) Chemotherapie

Die Chemotherapie basierte bei allen Patientinnen auf Anthrazyklinen in den Schemata AC/EC oder FAC/FEC. Im Mittel wurden 4,5 Zyklen (Median: 4; 2-10) durchgeführt. Die Dosierungen für Doxorubicin wurden mit 50-75 mg/m² KOF und für Epirubicin mit 90-150 mg/m² KOF festgelegt. (5-)-Fluorouracil und Cyclophosphamid (Endoxan®/ Holoxan®) wurden jeweils mit 500-600 mg/m² KOF verabreicht. Zwei Patientinnen erhielten das Anthrazyklin Mitoxantron. Einer davon wurde Mitoxantron intraarteriell in die A. mammaria infundiert.

Taxane kamen bei 32,8% (n=19) zum Einsatz. Paclitaxel (Taxol®) wurde mit 175-250 mg/m² KOF intravenös im Mittel in 4,4 Zyklen (Median: 4; 2-10) verabreicht.

CMF wurde bei 31% der Patientinnen (n=18) in verschiedenen Schemata (z.B. FEC → CMF) eingesetzt. Eine CMF-Monotherapie wurde nicht angewandt. Im arithmetischen Mittel wurden drei Zyklen (Median: 3; 2–6 Zyklen) durchgeführt. Cyclophosphamid wurde im Durchschnitt mit 550 mg/m² KOF, Methotrexat mit 40 mg/m² KOF und (5-)-Fluorouracil mit 600 mg/m² KOF dosiert.

3,4% der Patientinnen (n=2) erhielten zu ihrer anthrazyklinbasierten Therapie Vinca-Alkaloide. 5,2% (n=3) erhielten Platinpräparate wie Cisplatin® oder Carboplat®. Der DNA-Topoisomerasehemmer Etoposid (Vepesid®) wurde bei zwei Frauen eingesetzt. In Tabelle 4 sind die verschiedenen Chemotherapieschemata zusammengefasst.

Tabelle 4: Übersicht über alle eingesetzten Chemotherapien

Chemotherapieschema	Anzahl	%
Anthrazykline		
rein anthrazyklinbasierte Schemata (EC/AC/FEC/FAC)	22	37,9
anthrazyklinbasierte Schemata und Vinca-Alkaloide	2	3,4
anthrazyklinbasierte Schemata und Etoposid	1	1,7
Anthrazykline und CMF	10	17,2
Anthrazykline und Taxane		
Anthrazykline und Taxane	9	15,5
Anthrazykline, Taxane und weiteres	2	3,4
Anthrazykline + CMF + Taxane	7	12,1
Anthrazykline + CMF + Taxane und Etoposid	1	1,7
keine systemische Therapie erhalten	4	6,8

Die Patientinnen, die Anthrazykline mit Cyclophosphamid und eventuell (5-)Fluorouracil (EC/AC/FEC/FAC) sowie Vinca-Alkaloide bzw. Etoposid erhielten, überlebten im Mittel 45,8 Monate (Median: 21,5; 2,7–118,1). Bei 56% (n=14) entwickelten sich Fernmetastasen. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten betrug 47,2 Monate (Median: 23,2). Bei 32% (n=8) traten Lokalrezidive auf. Diese wurden nach durchschnittlich 49,2 Monaten entdeckt.

Bei der Verwendung von anthrazyklinbasierten Schemata mit CMF zeigten sich mittlere Überlebenszeiten von 28,6 Monaten (Median: 24,7; 9,8–52,4). Bei 80% (n=8) traten im Therapieverlauf Fernmetastasen, die nach durchschnittlich 14,9 Monaten (Median: 9,5) diagnostiziert wurden, auf. Lokalrezidive entstanden bei 60% (n=6). Im Mittel wurden diese nach 18,4 Monaten (Median: 9,6) entdeckt.

Wurden Anthrazykline und Taxane (AT/ET) eingesetzt, konnten mittlere Überlebenszeiten von 34,7 Monaten (Median: 19,9; 6,1–83,1) erzielt werden. Fernmetastasen traten bei 72,7% (n=8) auf. Die Patientinnen blieben im Durchschnitt 19,2 Monate (Median: 2,2) frei von Filiae. Lokalrezidive entwickelten sich bei 36% (n=4). Diese traten nach durchschnittlich 42,5 Monaten (Median: 30,4) auf.

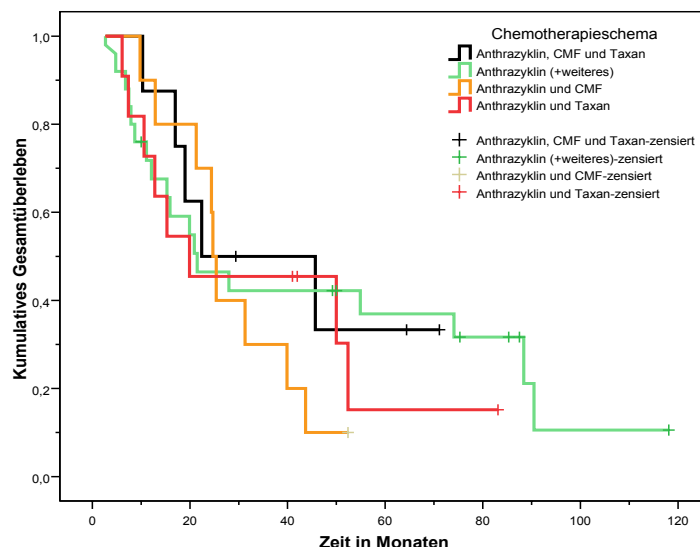
Die Sequenzbehandlung mit Epirubicin, Taxanen und CMF (ET→CMF) ergab mittlere Überlebenszeiten von 39,9 Monaten (Median: 22,4; 10,3–71,1). Bei 75% (n=6) entwickelten sich Organmetastasen. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten von Metastasen betrug 17 Monate (Median: 5,8). In dieser Gruppe trat in einem Fall nach 8,5 Monaten ein Lokalrezidiv auf, sodass die mittlere rezidivfreie Zeit 52,6 Monate betrug.

Die vier Frauen, die keine systemische Therapie erhielten, überlebten im Mittel 46,3 Monate (4,4 bis 71,8). Im Nachbeobachtungszeitraum traten in dieser Gruppe weder Lokalrezidive noch Tochtergeschwülste auf. Der Altersdurchschnitt dieser vier Frauen lag bei 75 Jahren und es lagen in allen Fällen klinische oder pathologische Hinweise auf ein IBC vor. Eine Ursache für die langen Überlebenszeiten konnte nicht ermittelt werden.

Rezidivfreie-, metastasenfreie- als auch Gesamtüberlebenszeiten unterschieden sich zwischen den einzelnen Chemotherapieschemata im Log Rank-Test nicht signifikant voneinander ($p>0,14$, $p>0,06$ und $p>0,212$). Siehe hierzu Abbildung 7.

Abbildung 7:

Gesamtüberleben jeweils nach
Chemotherapieschemata
aufgeschlüsselt



Zwei Frauen verstarben kurz nach Erhalt einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Cyclophosphamid an kardialen Ereignissen.

Hochdosischemotherapie

Fünf Patientinnen erhielten eine anthrazyklinbasierte Hochdosischemotherapie. Allen wurden die vor Therapiebeginn entnommenen peripheren Blutstammzellen zur Therapie rücktransfundiert. Die Tabelle 5 listet die einzelnen Therapieregime auf:

Tabelle 5: Übersicht über die verwendeten Hochdosischemotherapieverfahren und Anteile an der gesamten Chemotherapie

	Anzahl	%
Anthrazykline	2	3,7
Anthrazykline und taxanhaltige Verbindungen	2	3,7
Anthrazykline, Etoposid und Platinverbindungen	1	1,9

Die Patientinnen unter Hochdosischemotherapie lebten nach Diagnosestellung durchschnittlich noch 45,8 Monate (Median: 46,6). Unter konventioneller Chemotherapie überlebten Frauen durchschnittlich nur 33,3 Monate (Median: 18,0). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erwies sich im Log Rank-Test als nicht signifikant ($p=0,2578$). Lokoregionäre Tumorzidive traten nach Hochdosischemotherapie bei keiner Patientin auf. Nach konventioneller Chemotherapie kam es bei 38,8% zu Lokalrezidiven. Die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug 42,7 Monate (Median: 29,1). Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,0781$). In beiden Gruppen traten Tochtergeschwülste auf. Nach Hochdosischemotherapie geschah dies bei 60% und unter konventioneller Chemotherapie bei

67,4%. In der ersten Gruppe lag das durchschnittliche metastasenfreie Intervall bei 33 Monaten; in der zweiten bei 31,8 Monaten (Median: 10,3). Dieser Unterschied war im Log Rank-Test nicht signifikant ($p=0,6982$).

7.8.2 Operative Therapie

87,9% ($n=51$) der Patientinnen erhielten eine operative Therapie. 84,5% ($n=49$) wurden modifiziert radikal mastektomiert. Eine Patientin wurde radikal nach der von Rotter und Halsted empfohlenen Methode mastektomiert. In zwei Fällen mussten die Mm. pectorales majores et minores teilreseziert werden. Eine autologe Rekonstruktion der Brust mittels TRAM-Lappen wurde in vier Fällen durchgeführt. Eine Patientin wurde brusterhaltend operiert. Ergebnisse der intra- oder postoperativen histologischen Untersuchung der Tumorschnittländer sowie die damit assoziierten rezidivfreien Intervalle sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Befunde des Tumorresektionsrandes

Resektionsrand	Anzahl	%	Auftreten von Lokalrezidiven	%	Mittl. Zeit
R0	31	53,4	6	19,4	65,5
R+	15	25,9	9	60,0	23,2
RX	5	8,6	4	80,0	8,9
Keine Operation durchgeführt	7	12,1			

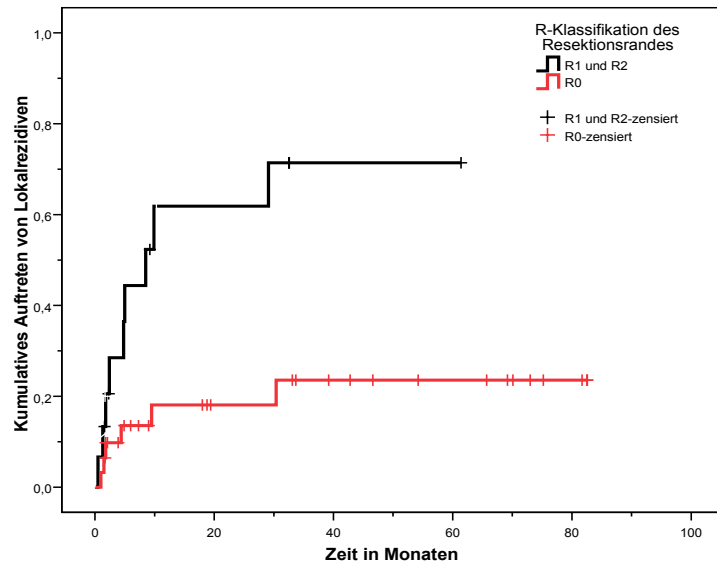
Legende Tab. 6: Aufgeführt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der nach R-Klassifikation resezierten Patientinnen. Daneben finden sich die absoluten und die relativen Häufigkeiten der beim jeweiligen Resektionsrandbefund aufgetretenen Lokalrezidive, sowie das mittlere rezidivfreie Zeitintervall in Monaten.

Lokalrezidive traten bei R0-resezierten Frauen signifikant später als bei R1- oder R2-resezierten auf ($p=0,005$ bzw. $p=0,07$). Siehe hierzu Abbildung 8. Ein signifikanter Unterschied zwischen R1- und R2-Resezierten konnte nicht gefunden werden ($p=0,89$). Das Gesamtüberleben R0-resezierter Frauen war mit durchschnittlich 43,7 Monaten (Median) länger als das der ohne freien Tumorresektionsrand mit 22,4 Monaten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erwies sich im Log Rank-Test jedoch nicht als signifikant ($p=0,59$).

Die beiden Frauen, die nicht modifiziert radikal sondern jeweils brusterhaltend oder radikal nach Rotter-Halstedt operiert wurden lebten noch nach 42 bzw. 83,1 Monaten zum Zensurdatum unserer Untersuchung. Beide hatten weder Lokalrezidive noch Fernmetastasen entwickelt.

Abbildung 8:

Auftreten von Lokalrezidiven in
Abhängigkeit vom Resektionsrand

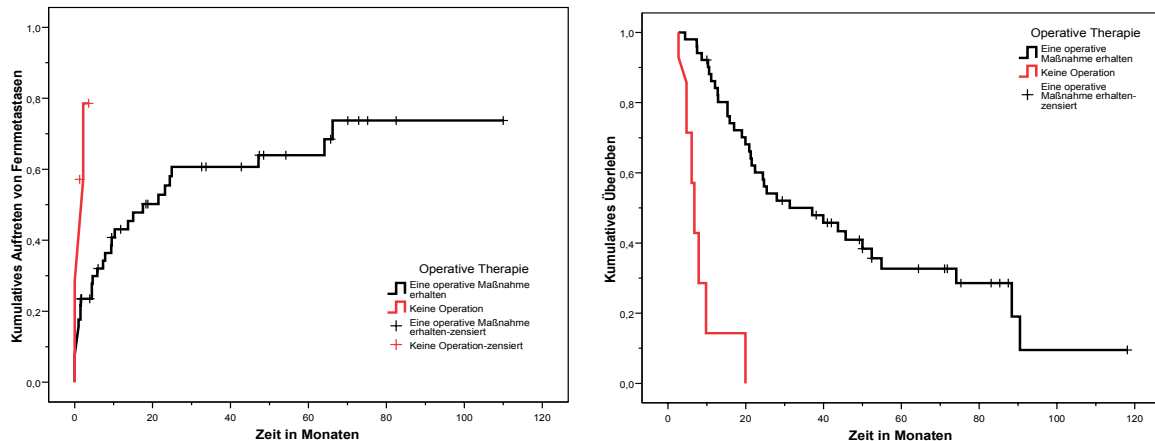


Bei 38,8% (n=19) der Frauen, die modifiziert radikal mastektomiert wurden, entwickelten sich lokale Tumorrezidive. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten betrug 46,9 Monate. Fernmetastasen traten bei 61,2% auf. Das metastasenfreie Intervall lag damit bei 41 Monaten (Median: 22). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 45,9 Monate (Median: 31,3; Spannweite: 4,4 bis 118,1).

Sieben Patientinnen erhielten keine operative Therapie; bei drei dieser Frauen kam es unter der primär systemischen Chemotherapie zum Voranschreiten der Erkrankung, weshalb eine Strahlentherapie angeschlossen wurde. Da es auch hierunter zu keiner wesentlichen Tumorrückbildung kam, wurde auf eine Mastektomie verzichtet. Zwei der sieben Patientinnen starben im Alter von 74 und 82 Jahren jeweils nach erhaltener primärer Chemotherapie an kardialen Ereignissen. Im ersten Fall kam es zur Dekompensation bei hochgradiger Aortenstenose. Im zweiten Fall zu Herzversagen bei Koronarsyndrom. Bei einer Patientin wurde das Krankheitsgeschehen bei ausgeprägter Lymphknotenmetastasierung als für eine Operation zu weit fortgeschritten eingeschätzt. Eine weitere wurde aus unbekannten Gründen nicht operativ versorgt. Zum Endpunkt der Studie waren alle 7 Patientinnen verstorben (2,7 bis 19,9 Monate). Das mittlere Überleben bei diesen betrug 8,3 Monate (Median: 6,8). Filiae traten bei 71,4% auf. Das mittlere freie Intervall betrug einen Monat (Median: 0).

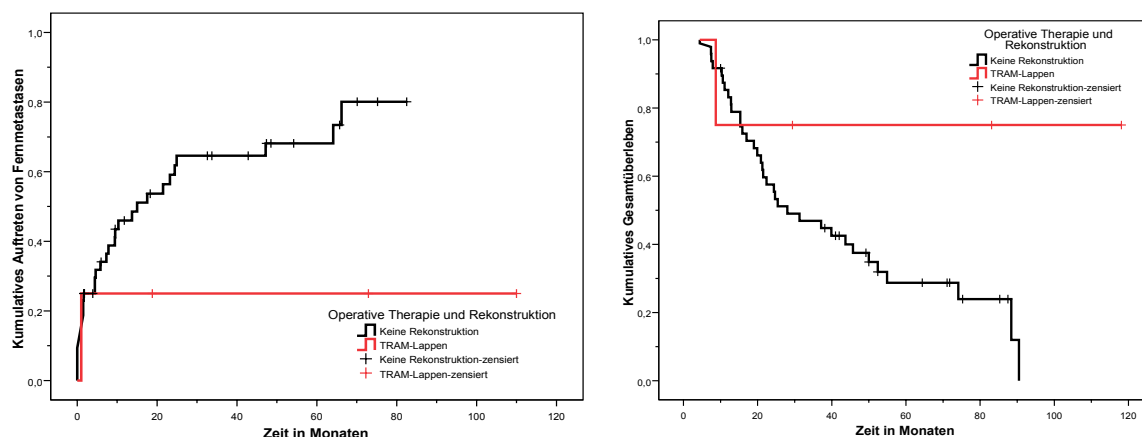
Im Log Rank-Test zeigte sich zwischen operierten und nicht operierten Patientinnen für das Auftreten von Fernmetastasen ein hoch signifikanter Unterschied ($p=0,0034$). Siehe Abbildung 9. Die Überlebenszeiten waren für modifiziert radikal Mastektomierte gegenüber nicht operierten ebenfalls hoch signifikant länger ($p<0,001$). Siehe Abbildung 10.

Abb. 9: Auftreten von Fernmetastasen **Abb. 10:** Gesamtüberleben bei operativer Therapie



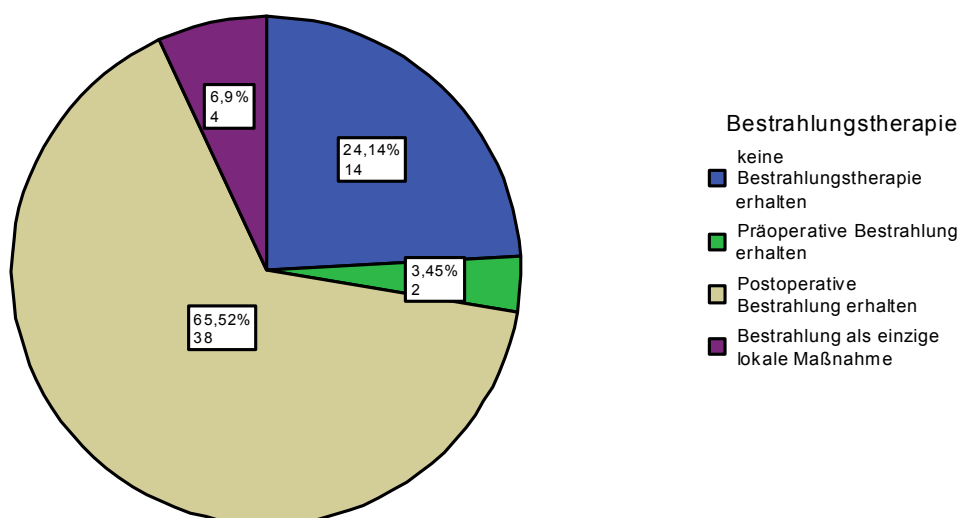
Axilladissektionen wurden intraoperativ bei 50 Frauen (86,2%) durchgeführt. Bei zwei (3,4%) wurde die Axilla ohne operativen Eingriff an der Brust ausgeräumt. Bei weiteren sechs Frauen (10,3%) konnten keine Informationen über Axilladissektionen gefunden werden.

Vier Patientinnen erhielten einen primären oder sekundären Wiederaufbau der Brust durch einen autologen TRAM-Lappen. Bei 50% dieser Frauen traten Lokalrezidive auf gegenüber 36% bei den nicht rekonstruierten. Die mittleren rezidivfreien Intervalle betrugen 49,4 gegenüber 38 Monaten (Median: 5). Der Unterschied war im Log Rank-Test nicht signifikant ($p=0,6052$). Fernmetastasen entstanden nach Rekonstruktion bei 25% und ohne Konstruktion bei 74% der Frauen. Das mittlere Intervall betrug 83 gegenüber 31 Monaten (Median: 15). Der Unterschied war im Log Rank-Test nicht signifikant ($p=0,15$). Siehe Abbildung 11. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen mit Rekonstruktion betrug 90,8 Monate gegenüber 42,4 Monaten (Median: 28). Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,0936$). Siehe hierzu Abbildung 12.

Abb: 11: Fernmetastasen nach Rekonstruktion **Abb: 12:** Gesamtüberleben nach Rekonstruktion

7.8.3 Radiotherapie

Insgesamt erhielten 75,9% der Patientinnen (n=44) eine Strahlentherapie der Brustdrüse. Bei 65,5% (n=38) wurde die Radiatio nach operativen Maßnahmen durchgeführt. Zwei Frauen wurden wegen geringer Remission auf die primär systemische Therapie zum weiteren Downstaging erfolgreich präoperativ bestrahlt. Bei vier weiteren Frauen (6,9%) wurde ebenfalls wegen unzureichender Tumorrückbildung nach primär systemischer Chemotherapie eine Strahlentherapie begonnen. Da sich jedoch auch hierunter keine Remission einstellte, wurde bei diesen vier auf eine Operation verzichtet. Siehe Abbildung 13.

Abbildung 13: Bestrahlungstherapie in zeitlicher Reihenfolge zur operativen Behandlung

In der Teletherapie wurden überwiegend ultraharte Photonen einer Cobalt-60-Quelle eingesetzt. An fünf aufeinander folgenden Wochentagen wurde die Bestrahlung mit jeweils 2 Gy durchgeführt. Die Bestrahlungsgeometrie sah für die Brustwand mit Mamma oder Mastektomienarbe und die axillären Lymphknoten zwei tangentielle Gegenfelder vor. Auf die supraklavikulären und die retro- bzw. parasternalen Lymphknoten wurden jeweils einzelne Stehfelder ausgerichtet. Die Gesamtdosis der Brustwandbestrahlung lag bei 50 Gy (Median) und wurde in 25 Fraktionen aufgeteilt. Die Strahlendosis für die supraklavikulären Lymphknoten betrug 46 Gy (Median) in 23 Fraktionen. Die Gesamtdosis von 50 Gy (Median) für retro- und parasternale Lymphknoten wurde wegen der erhöhten Kardiotoxizität auf Photonen und schnelle Elektronen aufgeteilt.

28,6% (n=4) der nicht bestrahlten Patientinnen entwickelten Lokalrezidive. Diese traten im Mittel nach 51,4 Monaten auf. Bei 50% (n=7) kam es zur Fernmetastasierung. Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit belief sich auf 35,9 Monate (Median: 13,7). Die mittlere Überlebenszeit betrug 33,4 Monate (Median: 15,3; 2,7-87,5).

Bei einer der zwei präoperativ bestrahlten Patientinnen entwickelte sich nach fünf Monaten ein Lokalrezidiv, ohne dass es zur Fernmetastasierung kam. Die andere Patientin zeigte nach 7,8 Monaten Tochtergeschwülste, ohne dass bis zum Studienende nach 39,2 Monaten ein Lokalrezidiv aufgetreten war. Beide lebten noch zum Studienende nach 49,2 und 118,2 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der beiden betrug 83,7 Monate.

Bei 36,8% (n=14) der postoperativ Bestrahlten kam es zu Tumorrezidiven. Diese traten im Mittel nach 48,5 Monaten auf. Bei 65,8% in dieser Patientengruppe wurden Fernmetastasen gefunden. Das mittlere metastasenfreie Zeitintervall betrug 30,7 Monate (Median: 21,5). Die Patientinnen lebten durchschnittlich noch 43,8 Monate (Median: 31,3; 7,5-90,5).

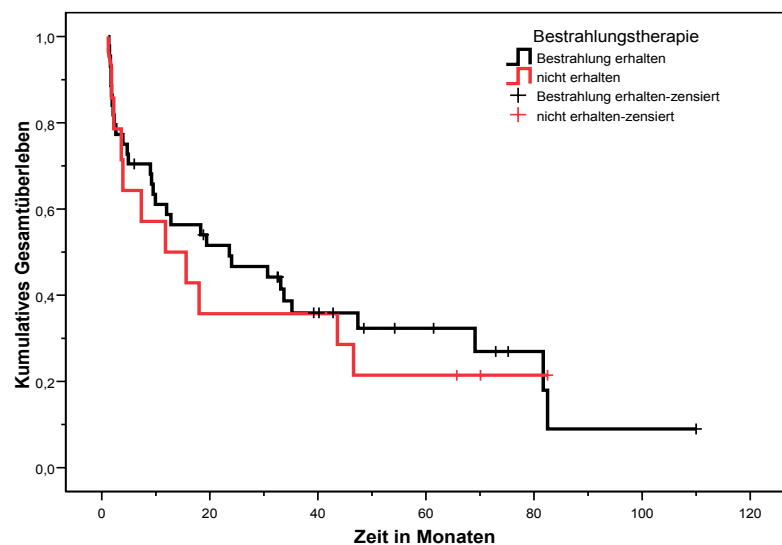
Bei den vier Patientinnen, die nur bestrahlt und nicht operiert wurden, kam es in drei Fällen unter der Therapie zur Fernmetastasierung. Zum Studienende waren alle nach 6,8 bis 19,9 Monaten verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug damit 11,9 Monate (Median: 7,9; 6,8 - 19,9).

Für bestrahlte Patientinnen ergaben sich gegenüber nicht bestrahlten keine signifikant unterschiedlichen lokalrezidivfreien Intervalle ($p=0,7933$). Das mediane metastasenfreie Intervall bestrahlter Patientinnen war mit 17,5 versus 13,7 Monaten

länger. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,6911$). Das Gesamtüberleben bestrahlter Patientinnen war mit 37,9 Monaten (Median: 23,6) versus 28,8 Monaten (Median: 11,8) länger, wobei auch dieser Unterschied im Log Rank-Test keine statistische Signifikanz aufwies ($p=0,675$). Siehe hierzu Abbildung 14.

Die prä- oder postoperative Bestrahlung zeigte gegenüber der Strahlentherapie ohne Operation signifikante Überlebensvorteile ($p=0,0494$ bzw. $p=0,0001$).

Abbildung 14:
Gesamtüberleben nach
Radiotherapie



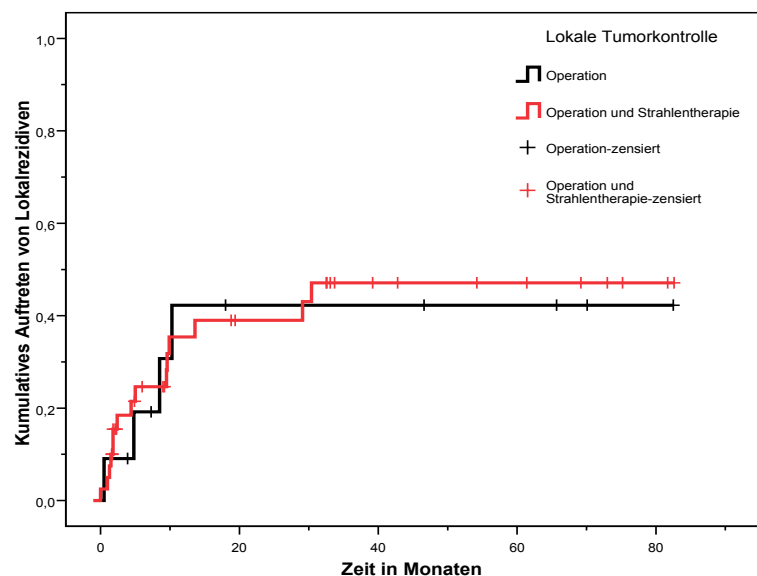
Der Vergleich der lokalrezidivfreien Zeiten bei den Frauen, die operiert und nachbestrahlt wurden gegenüber denen, die nur operiert und nicht nachbestrahlt wurden, zeigte im Log Rank-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,084$). Die Häufigkeit der aufgetretenen Lokalrezidive war bei nachbestrahlten Frauen jedoch hoch signifikant geringer ($p<0,001$).

Die Unterteilung der Patientinnen nach Resektionsrändern ergab, dass in der R0-resezierten Gruppe ohne Nachbestrahlung keine Lokalrezidive auftraten. Nach einer erfolgten postoperativen Strahlentherapie traten bei 25% der R0-Resezierten Lokalrezidive auf. Das durchschnittliche rezidivfreie Intervall betrug 60,6 Monate (Median: 82,6). Die Häufigkeit der Lokalrezidive war in der Gruppe der R0-resezierten Nachbestrahlten signifikant höher als bei nicht Nachbestrahlten ($p=0,011$). Bei nicht tumorfreiem Resektionsrand entstanden ohne Nachbestrahlung in allen Fällen Lokalrezidive. Diese traten durchschnittlich nach 4,6 Monaten (Median: 4,8) auf. Mit Nachbestrahlung traten nur bei 50% Lokalrezidive auf. Das rezidivfreie Intervall betrug 28,7 Monate (Median: 9,9). Nachbestrahlte Frauen ohne freien Tumorresektionsrand entwickelten signifikant seltener Lokalrezidive als nicht

nachbestrahlte (t-Test: $p=0,007$). Die lokalrezidivfreien Zeiten waren bei Nachbestrahlten insgesamt nicht signifikant länger ($p=0,8418$). Siehe Abbildung 15. Die durchschnittlichen Überlebenszeiten nachbestrahlter R0-resezierter Frauen glichen denen der nicht nachbestrahlten. Operierte Frauen ohne Nachbestrahlung lebten 51,0 Monate (Median: 50,0) gegenüber 49,9 Monaten (Median: 43,7) bei Nachbestrahlung. Im Log Rank-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,62$). Nachbestrahlte R1- oder R2-resezierte Frauen lebten mit 59,6 Monaten (Median: 28) gegenüber 15,0 Monaten (Median: 15,3) hingegen länger als nicht Nachbestrahlte. Der Unterschied war im Log Rank-Test nicht signifikant ($p=0,62$).

Abbildung 15:

Lokaler Tumorbefund durch
Operation und Radiotherapie



Trockene oder feuchte Epitheliolysen traten bei 27,3% ($n=12$) der bestrahlten Frauen auf. In zwei Fällen kam es zu thromboembolischen Ereignissen. Desweiteren waren in seltenen Fällen Hyperpigmentierungen, Übelkeit und verstärkte Müdigkeit zu beobachten.

7 . 8 . 4 Endokrine Therapie

Eine endokrine Therapie wurde bei 69% ($n=40$) durchgeführt. In der First-Line-Therapie wurden 46% ($n=27$) mit Antiöstrogenen (Tamoxifen oder Toremifen) behandelt. 6,9% ($n=4$) erhielten primär GnRH-Analoga wie Zoladex (= Goserelin®), Leuprorelin oder Buserelin und 13,8% ($n=8$) Aromatasehemmer wie Letrozol (= Femara®), Exemestan (= Aromasin®) oder Lentaron (= Formestan®). Eine

prämenopausale Patientin wurde ausschließlich beidseitig ovariectomiert. 31% (n=18) wurden nicht additiv endokrin therapiert. In Tabelle 7 sind die einzelnen Therapien nach Menopausenstatus und Hormonrezeptorstatus für Östrogen bzw. Progesteron aufgeschlüsselt dargestellt.

Tab. 7: Endokrine Therapie in Abhängigkeit vom Menopausen- und Hormonrezeptorstatus

	Menopausenstatus						
	prämenopausal			postmenopausal			unbekannt
	Hormonrezeptorstatus			Hormonrezeptorstatus			Hormonrez.-status
	positiv	negativ	unbek.	positiv	negativ	unbek.	unbek.
Antiöstrogene	1	1	-	16	6	3	1
Aromataseinhibitoren	2	-	-	5	1	-	-
GnRh-Analoga	3	-	-	1	-	-	-
Sonstige	1	-	-	-	-	-	-
Keine endokrine Therapie	3	2	2	4	4	2	-

Wurden hormonrezeptorpositive Frauen endokrin behandelt, traten bei 44,8% Lokalrezidive und bei 55,2% Fernmetastasen auf. Ohne endokrine Therapie war der Anteil mit 28,6% bzw. 42,9% geringer. Unter endokriner Therapie waren jedoch die rezidivfreien- bzw. fernmetastasenfreien Intervalle mit 47,1 und 53,1 Monaten (Median 24,9) gegenüber 18,5 (Median: 4,8) und 24,5 Monaten verlängert ($p=0,1929$ und $p=0,00562$). Die Gesamtüberlebenszeit war bei endokrin behandelten hormonrezeptorpositiven Frauen mit 65,3 Monaten (Median: 54,9) gegenüber 17,9 Monaten (Median: 12,9) verlängert.

In unserer Auswertung wurde auch ein Teil der hormonrezeptornegativen Patientinnen endokrin behandelt. Hierunter traten bei 12,5% Lokalrezidive und bei 75% Fernmetastasen auf. Ohne endokrine Therapie war dies bei 33,3% bzw. 83,3% der Fall. Die Gesamtüberlebenszeit hormonrezeptornegativer Frauen betrug mit endokriner Therapie 32,8 Monate (Median: 24,4) gegenüber 17,6 Monaten (Median: 10,6) ohne endokrine Therapie. Im Log Rank-Test konnte für das metastasenfreie

Intervall ein grenzwertig signifikanter Vorteil für die endokrine Therapie nachgewiesen werden ($p=0,056$).

Das Gesamtüberleben war bei hormonrezeptorpositiven und –negativen Frauen unter endokriner Therapie hoch signifikant verlängert ($p=0,0009$). Siehe hierzu die Abbildungen 16 und 17.

Abb. 16: Überleben bei positiven Hormonrezeptoren

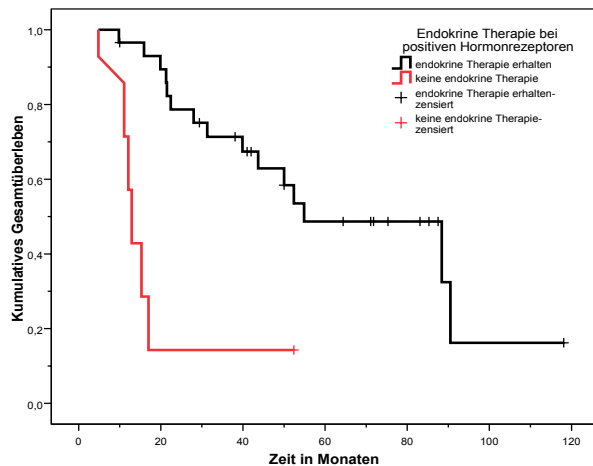
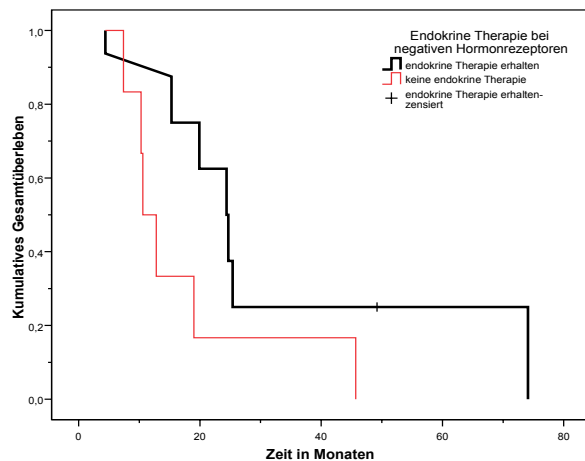


Abb. 17: Überleben bei negativen Hormonrezeptoren

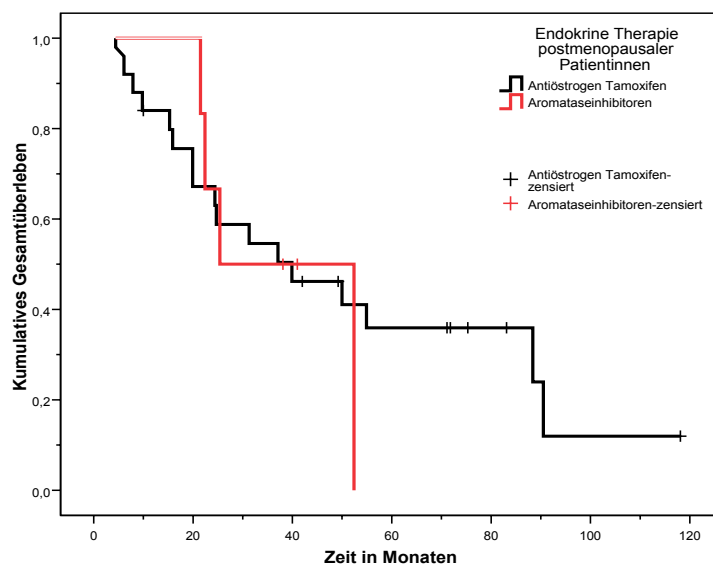


Der Vergleich der Therapieergebnisse zwischen Antiöstrogenen wie Tamoxifen und den neueren Aromataseinhibitoren ergab, dass unter Tamoxifen bei 24% Lokalrezidive und bei 66% Fernmetastasen auftraten. Unter Aromataseinhibitoren traten bei 66,7% Lokalrezidive und bei 66,7% Fernmetastasen auf. Die lokalrezidiv- bzw. metastasenfreien Intervalle betrugen unter Tamoxifen durchschnittlich 59,8 bzw. 44 Monate (Median: 24,4) gegenüber 19,1 Monaten (Median: 10,3) bzw. 20,9 Monaten (Median: 10,3) bei Aromataseinhibitoren. Das rezidivfreie Überleben war in der Patientengruppe mit Tamoxifen signifikant länger ($p=0,0324$). Das metastasenfreie Überleben unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0,34$). Die Überlebenszeiten waren in der Tamoxifengruppe mit 51,7 Monaten (Median: 39,9) länger als in der Gruppe der primär mit Aromataseinhibitoren therapierten mit 37,8 Monaten (Median: 25,4). Im Log Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,8317$). Siehe hierzu Abbildung 18.

Eine prämenopausale ovariectomierte Patientin hatte 1,8 Monate nach Therapieabschluss ein Lokalrezidiv. Nach 21,5 Monaten wurde eine Fernmetastasierung festgestellt. Die Patientin starb 28 Monate nach der Diagnosestellung.

Abbildung 18:

Gesamtüberleben in Abhängigkeit
von endokriner Therapie



7.8.5 Therapiemodalitäten und Überlebenszeiten

Alle 58 erfassten Patientinnen erhielten eine Therapie. In Tabelle 8 sind die Überlebenszeiten unter den einzelnen Therapiemodalitäten dargestellt.

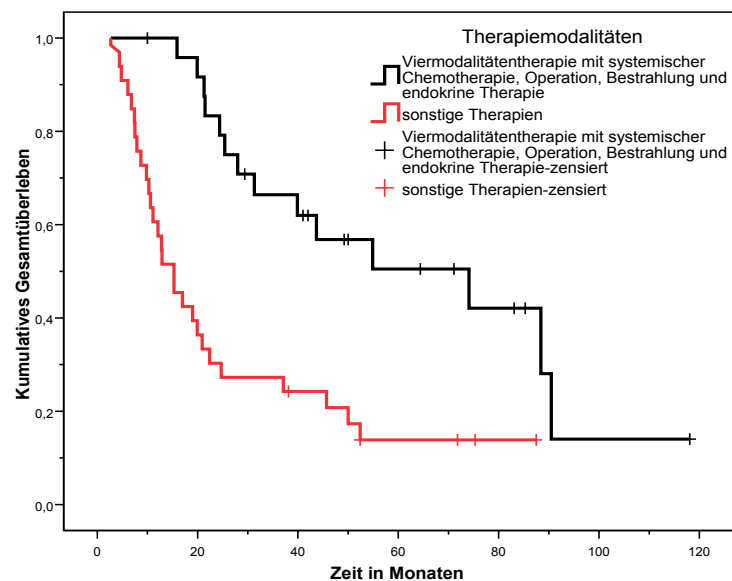
Tabelle 8: Gesamtbetrachtung des Überlebens für die einzelnen Therapiemodalitäten

Therapiemodalität	Anzahl der Fälle	%	Mittleres Überleben	Medianes Überleben
Chemotherapie	3	5,2	4,5	4,8
Chemotherapie, Operation	9	15,5	40,3	24,7
Chemotherapie und Bestrahlung	4	6,9	11,1	7,9
Chemotherapie, Operation und Bestrahlung	13	22,4	18,5	12,8
Chemotherapie, Operation, Bestrahlung und endokrine Therapie	25	43,1	63,3	74,1
Operation	2	3,4	38,1	4,4
Operation und Bestrahlung	2	3,4	37,6	37,1

Tabelle 8 zeigt die absolute und relative Anzahl (n) der mit den einzelnen Therapiemodalitäten behandelten Patientinnen. Die mittleren und medianen Überlebenszeiten sind in Monaten dargestellt.

Die Kombinationen Chemotherapie mit Operation ($p=0,0002$), Chemotherapie mit Bestrahlung ($p=0,01$) und die Dreimodalitätentherapie (Chemotherapie, Operation und Radiatio) ($p<0,001$) ergaben signifikant längere Überlebenszeiten gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Frauen, die chemotherapiert und operiert wurden, lebten signifikant länger als solche mit kombinierter Radio- und Chemotherapie ohne Operation ($p=0,0112$). Unter Dreimodalitätentherapie mit systemischer Chemotherapie, Operation und Nachbestrahlung zeigte sich kein signifikant längeres Überleben gegenüber anderen Therapiemodalitäten ($p=0,442$). Wurden Frauen mit vier Modalitäten inklusive endokriner Therapie behandelt, war das Überleben gegenüber anderen Therapiemodalitäten hoch signifikant länger ($p=0,002$). Die Frauen lebten durchschnittlich 63,3 Monate (Median: 74,1) versus 27,2 Monate (Median: 15,3). Siehe Abbildung 19.

Abbildung 19:
Gesamtüberleben unter Therapie
mit vier Modalitäten



Nach Therapieabschluss traten bei 32,8% ($n=19$) Lokalrezidive auf. Bei 62,1% ($n=36$) wurden Fernmetastasen gefunden. Die Tabelle 9 enthält die Anzahl der Fälle sowie die Intervalle bis zum Auftreten von Lokalrezidiven und Filiae.

Tab. 9: Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen unter einzelnen Therapieformen

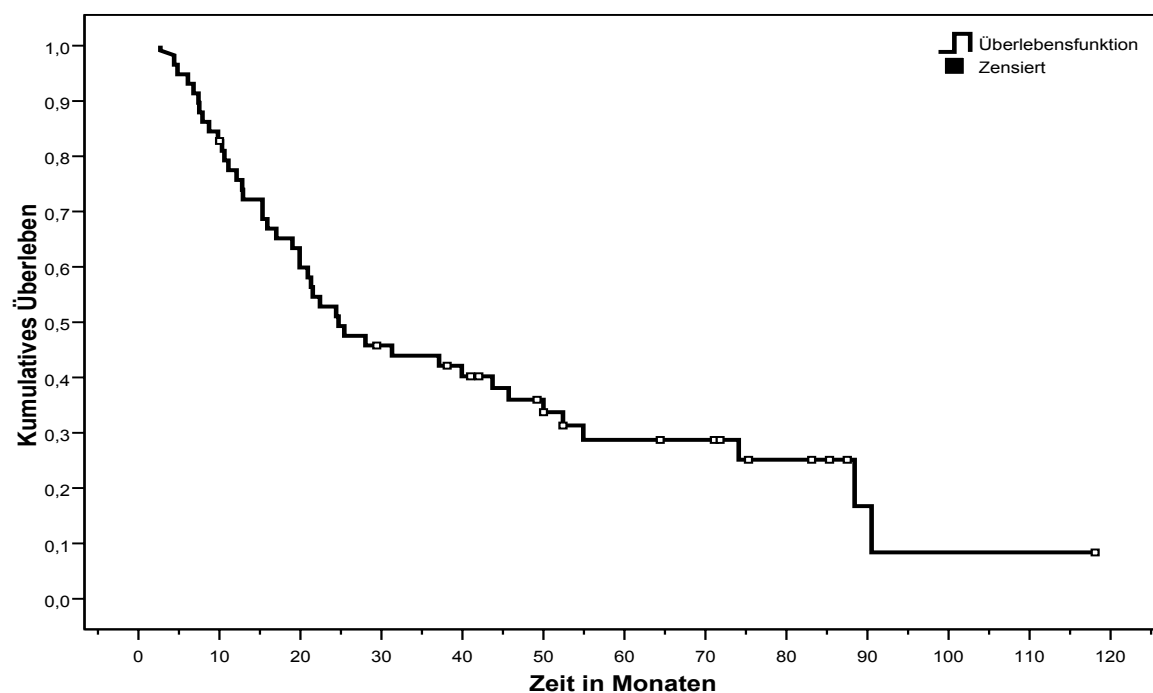
Therapiemodalität	Lokalrezidive				Fernmetastasen			
	n	%	Mittlere Zeit	Median	n	%	Mittlere Zeit	Median
Chemotherapie	0	0	-	-	2	66,6	1,9	2,2
Chemotherapie, Operation	4	44,4	45,8	-	5	55,5	33,3	13,7
Chemotherapie und Bestrahlung	0	0	-	-	3	75	0,3	0
Chemotherapie, Operation und Bestrahlung	3	23,1	29,5	-	11	84,6	6,2	1,0
Chemotherapie, Operation, Bestrahlung und endokrine Therapie	12	48,0	45,0	30,4	15	60	47,8	24,9
Operation	0	0	-	-	0	0	-	-
Operation und Bestrahlung	0	0	-	-	0	0	-	-

Tabelle 9 zeigt die absolute (n) und relative Anzahl (%) der unter den einzelnen Therapiemodalitäten aufgetretenen Lokalrezidive und Fernmetastasen. Die freien mittleren und medianen Zeitintervalle bis zum Auftreten sind in Monaten dargestellt.

Die einzelnen Therapiemodalitäten zeigten ähnlich lange lokalrezidivfreie Intervalle.

Unter Drei- und Viermodalitätentherapie traten Fernmetastasen jedoch signifikant später auf ($p=0,009$, bzw. $p=0,034$). Das metastasenfreie Intervall unter vier Modalitäten betrug 47,8 Monate (Median: 24,9) gegenüber 26 Monate (Median: 4,4) bei anderen Therapien. Unter Viermodalitätentherapie zeigten sich gegenüber den anderen Therapien keine längeren lokalrezidivfreien Intervalle ($p=0,3928$). Zusammengefasst zeigt die Viermodalitätentherapie signifikant längere metastasenfreie und Gesamtüberlebensintervalle als alle anderen Therapiemodalitäten.

Die gesamte 5-Jahres-Überlebensrate für alle 58 Patientinnen betrug 28,7% und die mittlere Überlebenszeit 43,1 Monate (Median: 24,7). In Abbildung 20 ist das Gesamtüberleben als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die 5-Jahres-Rezidivrate für alle Patientinnen lag bei 44,6%. Bei 66,8% hatten sich 5 Jahre nach Therapieabschluss Fernmetastasen entwickelt.

Abbildung 20: Gesamtüberleben aller 58 Patientinnen

7 . 8 . 6 Therapie von Lokalrezidiven und Fernmetastasen

Die Tabelle 10 liefert eine Übersicht über die Häufigkeit von Lokalrezidiven und Fernmetastasen, die unter Therapie und im Nachsorgezeitraum entstanden waren.

Tabelle 10: Gemeinsames Auftreten erneuter lokaler und systemischer Tumormanifestationen unter Therapie und in der Nachbeobachtungszeit

	Fernmetastasen M1	Keine Fernmetastasen M0	Gesamt
Tumorrezidiv	12 (20,7%)	7 (12,1%)	19 (32,8%)
Kein Tumorrezidiv	24 (41,4%)	15 (25,9%)	39 (67,2%)
Gesamt	36 (62,1%)	22 (37,9%)	58 (100,0%)

Lokalrezidive

Bei 19 Frauen (32,8%) kam es zu lokalen oder regionären Tumorrezidiven nach Operation der Brust bzw. der lokalen Lymphknotenstationen in der Axilla.

Von den sieben, wegen Lokalrezidiven ohne Filiae therapierten, Frauen wurden zwei ausschließlich bestrahlt. Eine wurde nur mit systemischen Zytostatika behandelt. Zwei weitere wurden unter systemischer Chemotherapie bestrahlt bzw. zusätzlich mit dem lokal wirksamen Zytostatikum Miltefosin (Miltex®) versorgt. Nur in einem Fall

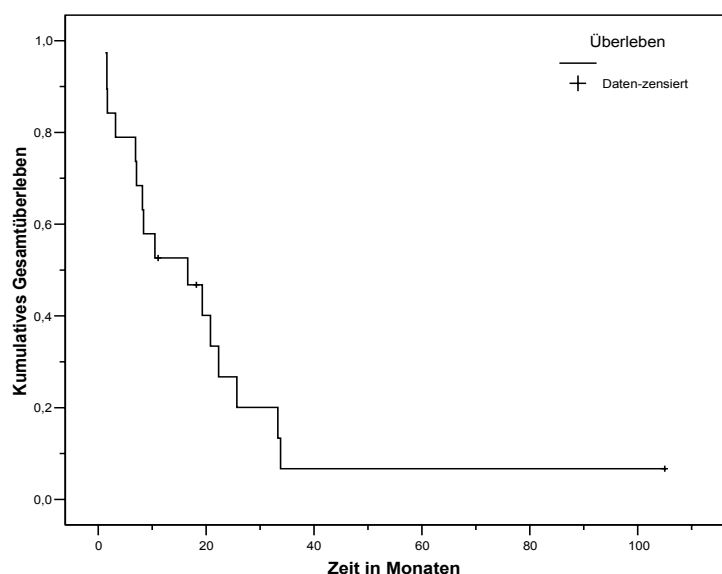
wurde zusätzlich zu systemischer Therapie das Lokalrezidiv exzidiert und nachbestrahlt.

Lokalrezidive und Fernmetastasen

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, kam es bei zwölf Frauen sowohl zu Lokalrezidiven als auch zu Fernmetastasen. Diese wurden systemisch überwiegend mit Taxanen, kombiniert mit Anthrazyklinen oder Navelbine, behandelt. Als lokales Zytostatikum wurde in vier Fällen Mitofosin appliziert. Zwei Frauen wurden systemisch behandelt und deren Lokalrezidive exzidiert und nachbestrahlt.

Nach dem Auftreten von Lokalrezidiven lebten die Frauen noch durchschnittlich 20,9 Monate (Median: 16,6). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes überlebte eine Frau ihr Lokalrezidiv bereits 8¾ Jahre. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Lokalrezidiv betrug damit 7,1% und die 10 JÜR 0%. Die Abbildung 21 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach dem Auftreten von Lokalrezidiven. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosestellung betrug bei Frauen, in deren Krankheitsverlauf Lokalrezidive entstanden, 35,6 Monate (Median: 24,4). Frauen, die nie Lokalrezidive entwickelten, lebten durchschnittlich noch 44,3 Monate (Median: 25,4). Der Log Rank-Test konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen ($p=0,52$).

Abbildung 21: Gesamtüberleben nach dem Auftreten von lokalen Tumorrezidiven



Fernmetastasen

Bei 36 Frauen (62,1%) traten im Nachbeobachtungszeitraum Fernmetastasen auf. Die primär betroffenen Organsysteme sind in Tabelle 11 dargestellt. Bei einer Frau wurden auch Tochtergeschwülste in der Aderhaut gefunden.

Tabelle 11: Ort der ersten Manifestation von Fernmetastasen

	Anzahl	%
Lunge	7	12,1
Leber	6	10,3
Gehirn	6	10,3
Skelett	5	8,6
Pleura	4	6,9
Hautmetastasen	2	3,4
Lymphknotenmetastasen	1	1,7
Mehrere Organsysteme	4	6,9
unbekannt	1	1,7

Angegeben sind die absoluten und relativen Zahlen an Frauen mit den ersten Lokalisationen von Fernmetastasen.

In Tabelle 12 sind alle Manifestationsorte von Tochtergeschwülsten, die im Krankheitsverlauf auftraten, dargestellt.

Tabelle 12: Im gesamten Verlauf von Fernmetastasen befallene Organsysteme

	Anzahl	%
Leber	15	25,9
Gehirn	13	22,4
Lunge	12	20,7
Skelett	11	19
Pleura	5	8,6
Haut	2	3,4
Peritoneum, Niere, Aderhaut	Je 1	1,7

Angegeben sind jeweils die absolute und relative Gesamtzahl der in den einzelnen Organsystemen festgestellten Fernmetastasen aller Patientinnen.

14 Frauen (24,1%) erhielten nach der Diagnose von Fernmetastasen eine palliative systemische Chemotherapie. Sieben wurden bestrahlt. Da bei einigen Frauen mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen waren, sind die Zytostatika zum Teil mehrfach aufgeführt.

Bei insgesamt elf Frauen (20%) traten ossäre Metastasen auf. Zwei dieser Frauen wurden nicht behandelt. Eine erhielt nur Strahlentherapie. Die weiteren acht wurden systemisch behandelt. Dabei wurden überwiegend Taxane in Kombination mit neueren Zytostatika wie Navelbine, Gemcitabin oder Bendamustin eingesetzt. Nur in

wenigen Fällen wurden Taxane mit Epirubicin kombiniert. Vier der Patientinnen wurden zusätzlich bestrahlt. Bei zwei Frauen wurde die laufende endokrine Therapie von Antiöstrogenen auf Aromatasehemmer umgestellt, vier erhielten Bisphosphonate. Eine erhielt im Rahmen der Chemotherapie bei HER-2/*neu* positivem Primärtumor eine Behandlung mit Herceptin ohne nähere Angaben.

Bei insgesamt 13 Frauen (22,4%) metastasierte das Mammakarzinom in das ZNS, wobei vornehmlich Groß- oder Kleinhirn betroffen waren. Fünf Frauen dieser Patientengruppe erhielten keine Therapie. Einer Frau wurde eine Metastase im Kleinhirn extirpiert. Drei Frauen erhielten nur eine Ganzschädelbestrahlung. Eine systemische Chemotherapie wurde bei vier Frauen durchgeführt; die erste erhielt Taxane und wurde bestrahlt, zwei wurden mit Taxanen, Navelbine und Mitomycin bzw. Navelbine und Herceptin behandelt. Im vierten Fall wurden unbekannte Zytostatika eingesetzt und eine Ganzschädelbestrahlung durchgeführt.

Bei 27 Patientinnen (46,6%) traten Metastasen in den parenchymatösen Organen Leber, Niere und Lunge sowie auf Peritoneum oder Pleura auf. Bei 13 (48,1%) konnten keine Informationen über systemische palliative Therapien gefunden werden. Die Chemotherapien der anderen 14 Frauen sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Palliative Chemotherapien bei viszerale Organmetastasen, sowie Metastasen in Pleura, Peritoneum und Lymphknoten

Fall	Verwendete Chemotherapieschemata
1	Anthrazyklin im FEC-Schema
2	Anthrazyklin und Taxan
3	Anthrazyklin, Taxan, Platin, Cyclophosphamid, Etoposid, Gemcitabin
4+5	Taxane
6+7	Taxan und Navelbine
8	Taxan, Navelbine und Mitomycin
9	Taxan, Navelbine und Bendamustin
10	Taxan, Navelbine und Herceptin
11	Mitomycin, (5-)-Fluorouracil, Platin, Folinsäure
12	Bendamustin
13	Bendamustin, (5-)-Fluorouracil, Taxol, Etoposid, Cyclophosphamid, Mitoxantron
14	Bendamustin, Navelbine, Gemcitabin, Mitomycin, Methotrexat

Von den zwei Frauen mit histologisch gesicherten Hautmetastasen erhielt eine Miltefosin und die andere eine systemische Chemotherapie mit Navelbine und Herceptin.

Nach der Manifestation von Fernmetastasen lebten die Frauen noch durchschnittlich 13,8 Monate (Median: 5). Fünf Jahre nach Diagnosestellung lebte keine mehr. Abbildung 22 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach dem Auftreten von Fernmetastasen.

Die Gesamtüberlebenszeit der 36 Frauen, in deren Krankheitsverlauf Fernmetastasen auftraten, lag im Durchschnitt bei 32,6 Monaten (Median: 21,3). Fernmetastasenfreie Frauen zeigten durchschnittliche Überlebenszeiten von 69,6 Monaten. Die Abbildung 23 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben beider Gruppen im Vergleich. Der Log Rank-Test konnte einen signifikanten Unterschied beider Gruppen zeigen ($p=0,0113$).

Abbildung 22:

Überleben nach dem Auftreten von Fernmetastasen

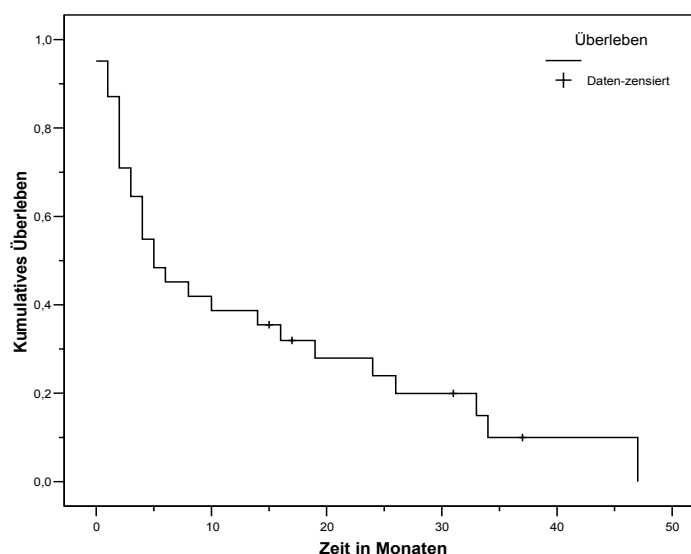
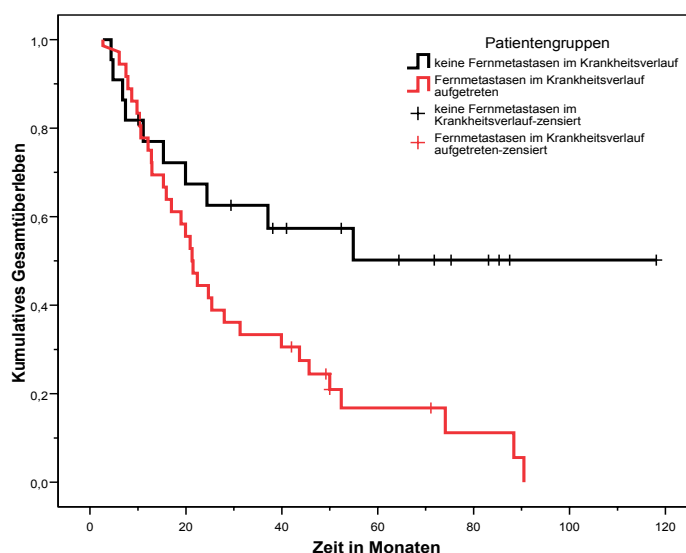


Abbildung 23:

Überleben abhängig vom Auftreten von Fernmetastasen



7.9 Prognosefaktoren

In der uni- und multivariaten Analyse zur Ermittlung der Prognosefaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen und das Gesamtüberleben wurden die Patienten- und Tumorcharakteristika der Tabelle 14 als signifikant erkannt.

Tabelle 14: Signifikante Prognosefaktoren und deren prognostische Bedeutung

Faktoren	Lokalrezidive		Fernmetastasen		Gesamtüberleben	
	B	Exp(B)	B	Exp(B)	B	Exp(B)
Überwärmte Brust	1,193	3,298	-	-	-	-
Klinischer Lymphknotenstatus	0,147 0,304	1,158 1,405	-	-	0,166	1,181
Pathologischer Lymphknotenstatus	0,083 0,183	1,086 1,201	-	-	0,104	1,110
Peau d'Orange	-	-	1,392	4,021	1,321	3,746
Positiver Tastbefund	-	-	1,280	3,596	1,202	3,327
Mastitis als Fehldiagnose	-	-	-0,882	0,414	-0,717	0,488
Lymphgefäßinvasion	-	-	0,187	1,206	0,286	1,332
Progesteronrezeptorstatus	-	-	-1,097	0,334	-0,762	0,464
Östrogenrezeptor	-	-	-	-	-0,784	0,456
Operation erhalten	-	-	-1,347	0,260	-2,315	0,099
Endokrine Therapie erhalten	-	-	-1,044	0,352	-1,583	0,205

Legende Tabelle 14: B = Regressionskoeffizient; in **Fettdruck** die Werte bei multivariater Analyse

Andere prognostische Faktoren, wie Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Größe, Gewicht, BMI, Alter bei Menarche und Menopause, Menstruationsjahre, Menopausenstatus, Anzahl der Geburten, Erythem der Brust, Schwellung, Induration, Schmerzen der Brust durch den Primärtumor, Mamillenretraktion, kutane Angioinvasion, Tumorgrading, HER-2/*neu*-Überexpression, klinische oder histopathologische Remission durch primär systemisch Chemotherapie und adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie, hatten keinen Einfluss.

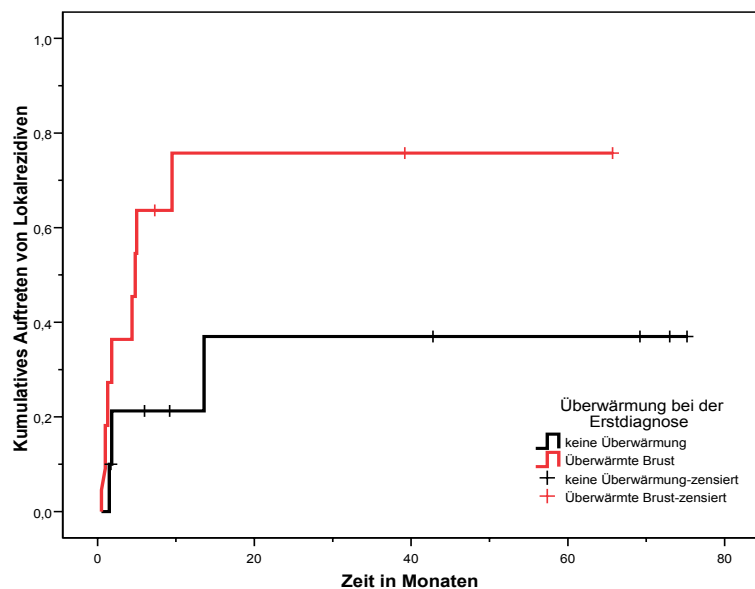
Lokalrezidive

In der univariaten Analyse konnten das Vorfinden einer überwärmten Brust, der klinische und der pathologische axilläre Lymphknotenstatus als signifikante Prognosefaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven identifiziert werden ($p=0,081$, $p=0,047$ und $0,027$).

War zum Diagnosezeitpunkt keine Überwärmung vorhanden, traten bei 33,3% ($n=3$) Lokalrezidive auf. Das mittlere rezidivfreie Intervall betrug 49,9 Monate. 72,2% der Frauen mit primärer Überwärmung entwickelten Lokalrezidive. Diese traten nach durchschnittlich 18,8 Monaten (Median: 4,8) auf. Der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten beider Gruppen zeigte im Log Rank-Test keine signifikanten Unterschiede ($p=0,0633$). Siehe hierzu Abbildung 24.

Abbildung 24:

Auftreten von Lokalrezidiven
bei primärer
Brustüberwärmung



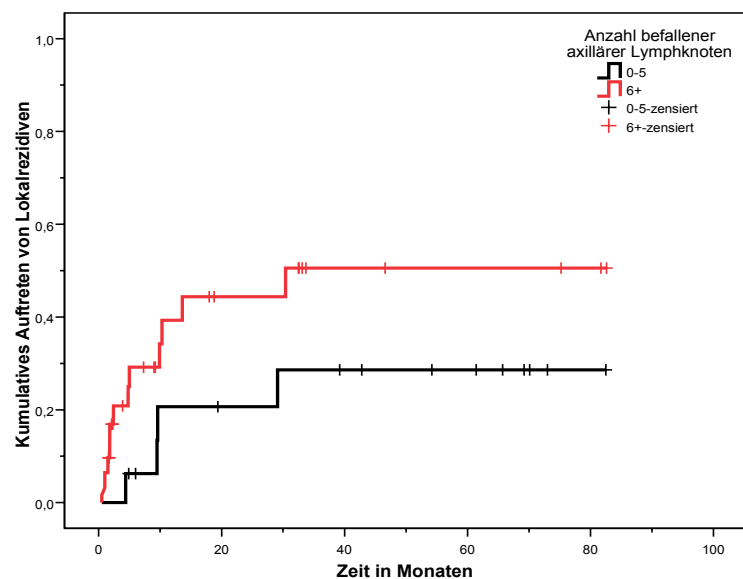
Bei 28,6% ($n=4$) der Frauen, ohne klinisch befallene Lymphknoten (N0-Stadium), traten Lokalrezidive auf. Diese wurden nach durchschnittlich 56,8 Monaten diagnostiziert. Im primärem N1-Stadium entwickelten 21,4% ($n=3$) Lokalrezidive. Dies geschah im Mittel nach 63,2 Monaten. Im primären N2-Stadium entstand sich bei einer von insgesamt vier Frauen nach 9,9 Monaten ein Lokalrezidiv. Der mittlere rezidivfreie Zeitraum betrug damit 29,4 Monate. Im N3-Stadium kam es bei 42,9% ($n=3$) zu Lokalrezidiven. Das mittlere freie Intervall betrug 26,2 Monate (Median: 5). Im unbekannten oder nicht einschätzbaren Lymphknotenstadium NX traten bei 40% ($n=4$) Lokalrezidive auf. Mittlere rezidivfreie Intervalle von 11,6 Monaten (Median: 4,8) wurden erreicht. Nur die rezidivfreien Zeiten von N1 und NX waren im Log Rank-Test signifikant unterschiedlich ($p=0,0456$).

Frauen mit bis zu fünf befallenen Lymphknoten hatten in 25% (n=4) lokale Tumorrezidive nach Operation. Diese traten nach durchschnittlich 62,9 Monaten auf. Wenn mehr als fünf Lymphknoten befallen waren, kam es bei 38,7% (n=12) zum Rezidiv. Dies geschah nach einem durchschnittlichen Intervall von 45,2 Monaten (Median: 30,4). Beide Patientengruppen unterschieden sich im Log Rank-Test nicht signifikant voneinander ($p=0,1354$). Siehe Abbildung 25.

Die multivariate Analyse konnte den klinischen Lymphknotenstatus und die Anzahl befallener axillärer Lymphknoten als signifikante negative Prognosefaktoren identifizieren ($p=0,006$ bzw. $p=0,008$).

Abbildung: 25:

Auftreten von Lokalrezidiven
nach Operation in Abhängigkeit
von befallenen axillären
Lymphknoten



Fernmetastasen

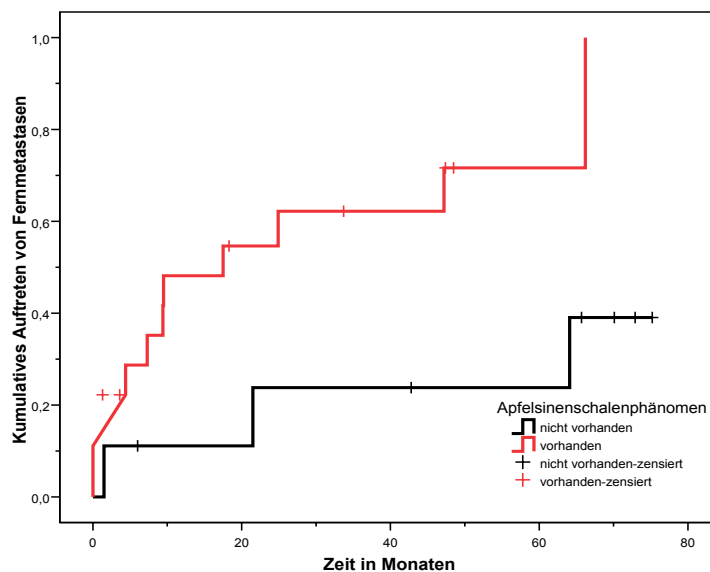
Die univariate Analyse identifizierte für die Entstehung von Fernmetastasen folgende signifikante Prognosefaktoren: Vorhandensein eines Apfelsinenschalenphänomens ($p=0,04$), positiver Tastbefund ($p=0,009$), als Mastitis fehldiagnostiziertes und vorbehandeltes IBC ($p=0,049$), Invasion von Tumoremboli in dermale Lymphgefäße ($p=0,062$), Progesteronrezeptorstatus ($p=0,004$) sowie durchgeführte Operation ($p=0,013$) und endokrine Therapie ($p=0,007$).

Die Analyse der einzelnen Prognosefaktoren ergab, dass bei 33,3% (n=3) der Frauen ohne primäres Orangerhautphänomen Filiae auftraten. Dies geschah im Mittel nach 58,5 Monaten. 66,7% (n=12) der Frauen mit dieser typischen Hauterscheinung entwickelten Fernmetastasen. Die mittlere metastasenfreie Zeit lag bei 28,2 Monaten (Median: 17,5). In Abbildung 26 ist die zugehörige

Summenhäufigkeitskurve dargestellt. Der Log Rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied beider Gruppen zugunsten des fehlenden Merkmals ($p=0,0271$).

Abbildung 26:

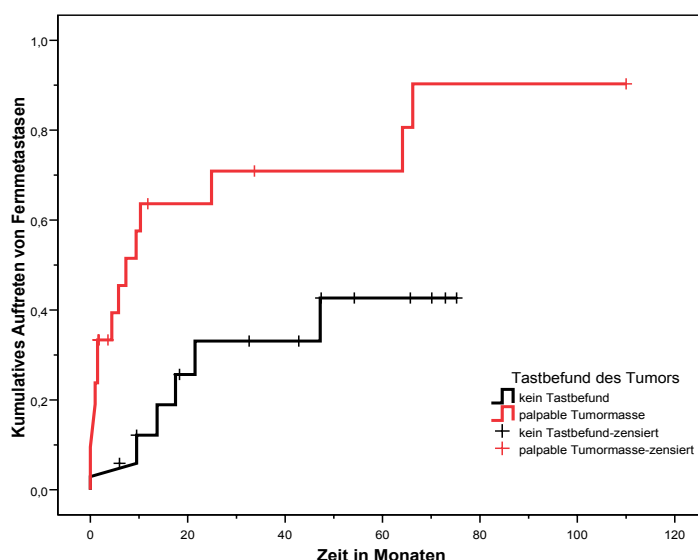
Auftreten von Fernmetastasen
beim Merkmal
Orangenhautphänomen



Bei primär negativem Tumortastbefund traten im Nachbeobachtungszeitraum bei 35,2% ($n=6$) Tochtergeschwülste auf. Das mittlere freie Intervall betrug 51,9 Monate. Bei positivem Tastbefund traten bei 71,4% ($n=15$) Fernmetastasen auf. Das mittlere freie Zeitintervall belief sich auf 27,6 Monate (Median: 7,3). Abbildung 27 zeigt hierzu die Summenhäufigkeitskurve. Der Log Rank-Test ergab einen hoch signifikanten Unterschied beider Gruppen ($p=0,0049$) zugunsten des negativen Tastbefundes.

Abbildung 27:

Auftreten von
Fernmetastasen bei initial
palpablem Tumor

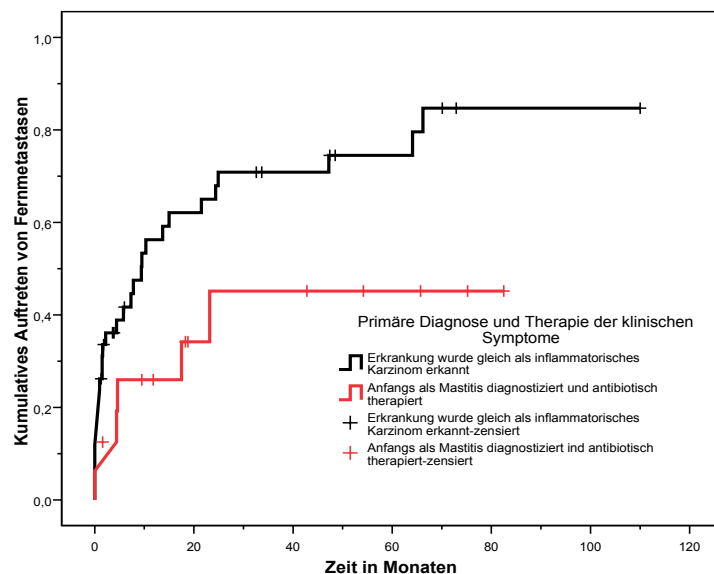


Bei 71,4% der Frauen ($n=30$), deren entzündliche Brustveränderungen primär als inflammatorisches Karzinom erkannt wurden, entwickelten sich Tochtergeschwülste.

Diese traten im Durchschnitt nach 29,9 Monaten (Median: 9,4) auf. Bei 37,5% (n=6) der Frauen, deren Karzinom anfangs als Entzündung fehldiagnostiziert wurde, traten Filiae auf. Die mittlere metastasenfreie Zeit lag bei 49,8 Monaten. Als Mastitis erstdiagnostizierte Frauen hatten somit eine bessere Prognose. Siehe Abbildung 28. Im Log Rank-Test zeigte sich, dass der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen signifikant war ($p=0,0361$).

Abbildung 28:

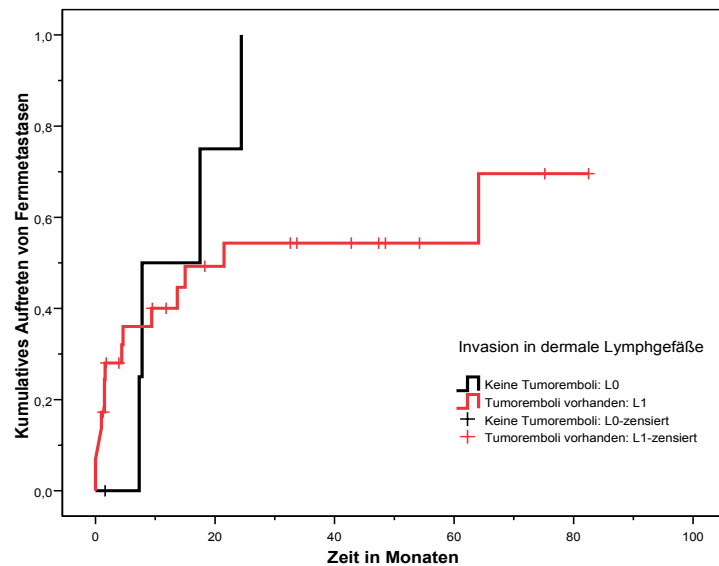
Auftreten von Fernmetastasen bei primär als Mastitis diagnostizierten Patientinnen



Die Analyse des Merkmals der Invasion dermalen Lymphgefäße durch Tumoremboli (L-Stadium) ergab, dass sich bei 80% (n=4) der Patientinnen mit negativem Befund (L0) Filiae entwickelten. Die mittlere metastasenfreie Zeit betrug 14,3 Monate (Median: 7,8). 51,7% (n=15) im primären L1-Stadium entwickelten Filiae. Diese traten nach durchschnittlich 38,2 Monaten (Median: 21,5) auf. Abbildung 29 zeigt die Summenhäufigkeitskurve für das Auftreten von Filiae in Abhängigkeit vom L-Stadium. Der Log Rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kurven ($p=0,413$).

Der Anteil progesteronrezeptorpositiver Frauen, bei denen Filiae auftraten, betrug 46,9%. Nach einem durchschnittlichen Intervall von 56,6 Monaten (Median: 66,2) wurde eine hämatogene Streuung diagnostiziert. Bei rezeptornegativen Frauen traten Fernmetastasen in 83,3% der Fälle auf. Die durchschnittliche metastasenfreie Zeit betrug 16 Monate (Median: 7,8). Beide Patientengruppen unterschieden sich im Log Rank-Test signifikant voneinander zugunsten rezeptorpositiver Frauen ($p=0,0018$).

Abbildung 29:
 Auftreten von Fernmetastasen
 bei Invasion dermalen
 Lymphgefäße



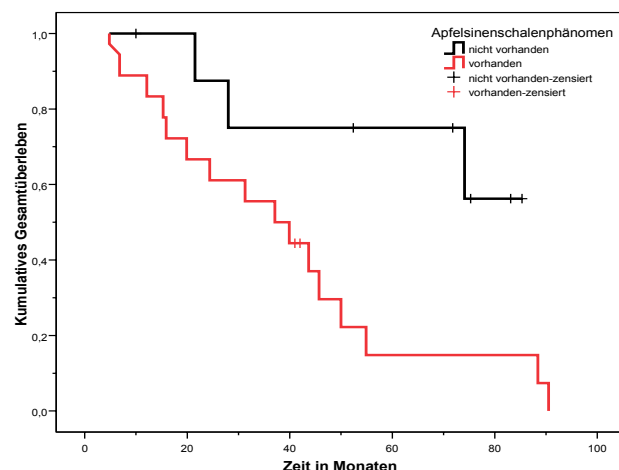
In der multivariaten Analyse hatte keiner der oben genannten Faktoren aus der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Fernmetastasierung.

Gesamtüberleben

In der univariaten Analyse konnten für das Gesamtüberleben folgende signifikante Prognosefaktoren identifiziert werden: Orangenhautphänomen, palpable Tumormasse, primäre Fehldiagnose des Karzinoms als Mastitis, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, klinischer Lymphknotenstatus, Anzahl der in der Axilladisektion gefundenen befallenen Lymphknoten, Invasion in dermale Lymphgefäße sowie durchgeführte Operation und endokrine Therapie.

Das Orangenhautphänomen wies signifikante negative prognostische Relevanz auf ($p=0,041$). Die Patientinnen ohne Peau d'Orange lebten im Durchschnitt 68,1 Monate. Wurde primär eine solche Hauterscheinung gefunden, war die durchschnittliche Überlebenszeit mit 39,2 Monaten (Median: 37,2) signifikant kürzer ($p=0,0299$). Siehe hierzu Abbildung 30.

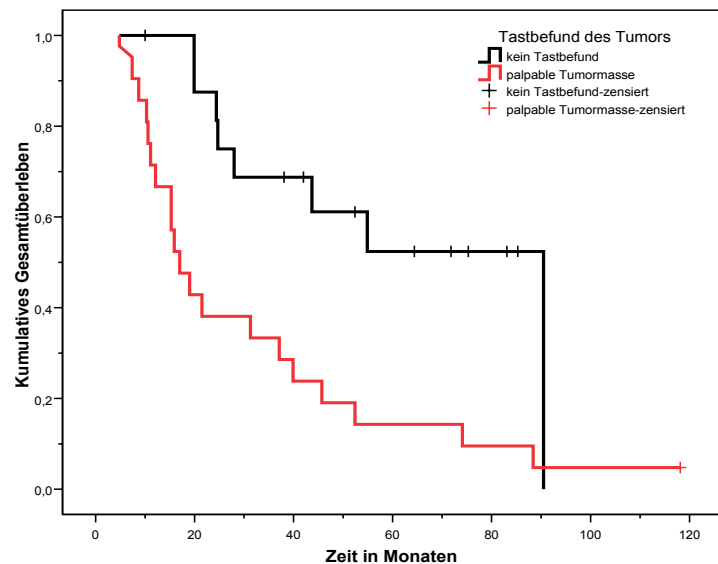
Abbildung 30:
 Gesamtüberleben bei primärem
 Orangenhautphänomen



Der positive Tastbefund wurde als signifikanter negativer Prognosefaktor erkannt ($p=0,04$). Wenn bei Frauen primär keine Tumormasse palpabel war, betrug das mittlere Überleben 62,8 Monate (Median: 90,5). Bei palpabler Tumormasse bestand ein hoch signifikant kürzeres Gesamtüberleben mit durchschnittlich 31,2 Monaten (Median: 17) ($p=0,0026$). Siehe Abbildung 31.

Abbildung 31:

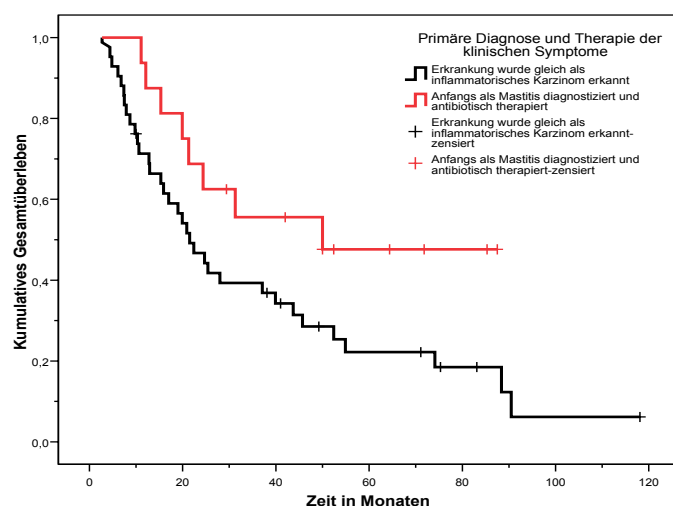
Gesamtüberleben bei primärem Tastbefund



Der positive Prognosefaktor der primären Fehldiagnose des Karzinoms als entzündliche Mastitis zeigte in der Cox-Regressionsanalyse signifikante Bedeutung ($p=0,07$). Wenn die entzündlichen Veränderungen gleich als Karzinom und nicht erst antibiotisch unter dem Verdacht einer Mastitis therapiert wurden, ergaben sich kürzere mittlere Überlebenszeiten von 37,3 Monaten (Median: 21,5). Frauen, die unter dem Verdacht auf eine entzündliche Genese vorthherapiert wurden, lebten im Durchschnitt noch 54,3 Monate (Median: 50). Siehe Abbildung 32. Der Log Rank-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,0639$).

Abbildung 32:

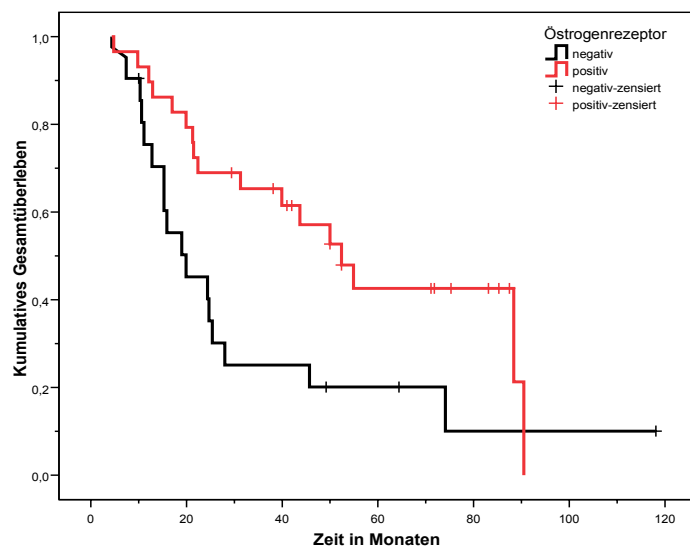
Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der primären Diagnosestellung



Der Rezeptorstatus für Östrogen und Progesteron wurde als signifikanter positiver Prognosefaktor für das Gesamtüberleben erkannt ($p=0,024$ und $p=0,027$). Östrogenrezeptorpositive Frauen lebten nach Diagnosestellung noch durchschnittlich 55,2 Monate (Median: 52,4), während rezeptornegative noch 33,9 Monate (Median: 19,9) lebten. Die Abbildung 33 zeigt die Überlebenskurven beider Gruppen. Im Log Rank-Test zeigten sich signifikante Unterschiede beider Patientengruppen ($p=0,0206$).

Abbildung 33:

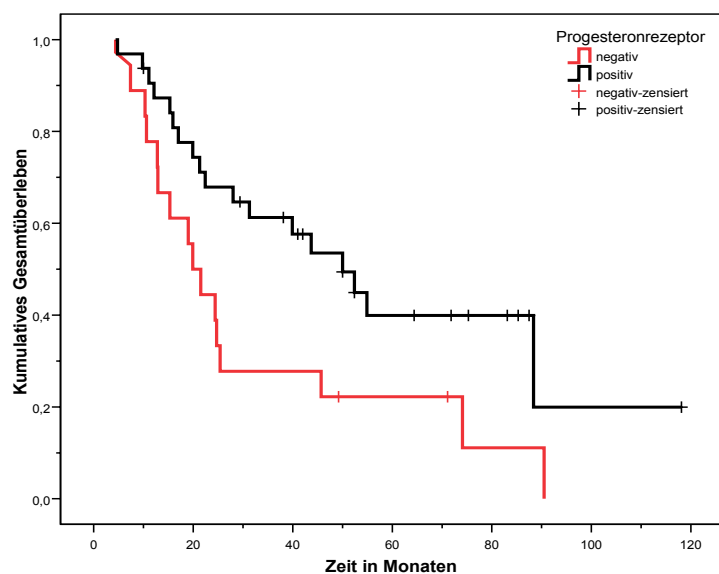
Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus



Progesteronrezeptorpositive Frauen lebten noch 58,4 Monate (Median: 50), während rezeptornegative Frauen nur 32,4 Monate (Median: 19,9) nach Diagnosestellung noch am Leben waren. Die Überlebenskurven beider Gruppen sind in Abbildung 34 dargestellt. Sie unterschieden sich im Log Rank-Test signifikant voneinander ($p=0,0234$).

Abbildung 34:

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus

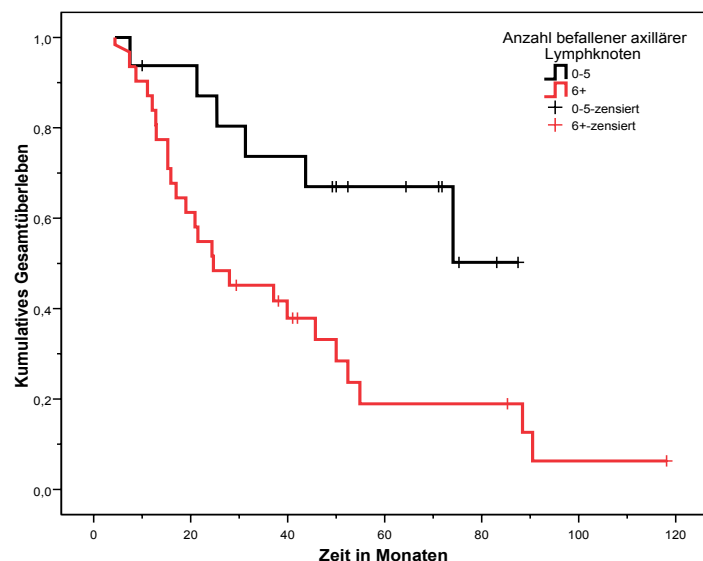


Der klinische Lymphknotenstatus war ein hoch signifikanter negativer Prognosefaktor ($p=0,001$). Frauen im N0-Stadium lebten durchschnittlich noch 48,4 Monate (Median: 45,7), im N1-Stadium 57,3 Monate (Median: 74,1), im N2-Stadium 30,3 Monate (Median: 19,9) und im N3-Stadium noch 42,6 Monate (Median: 19,9). Wenn der klinische Lymphknotenstatus unbekannt war (Nx), betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 15,8 Monate (Median: 9,8). Der Log Rank-Test ergab signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppen mit unbekannten Lymphknotenstatus und dem Stadium N0 ($p=0,0023$) bzw. dem Stadium N1 ($p=0,0005$).

Die Anzahl der bei der Axilladisektion gefundenen befallenen Lymphknoten, war ein hoch signifikanter negativer Prognosefaktor ($p<0,001$). Patientinnen mit fünf oder weniger befallenen Lymphknoten lebten durchschnittlich 65 Monate, während solche mit mehr als fünf befallenen Lymphknoten noch 39,9 Monate (Median: 24,7) nach Diagnosestellung lebten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war im Log Rank-Test signifikant ($p=0,0126$). Die Überlebenszeiten beider Gruppen sind in Abbildung 35 grafisch dargestellt.

Abbildung 35:

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl befallener axillärer Lymphknoten



Ein weiterer signifikanter negativer Prognosefaktor war die Invasion dermalen Lymphgefäße durch Tumoremboli (Stadium L1) ($p=0,004$). Patientinnen mit negativem histologischen Befund lebten noch durchschnittlich 48,1 Monate. Beim Auffinden dermalen Tumoremboli betrug die durchschnittliche Überlebenszeit nur 33,9 Monate (Median: 22,4). Ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen konnte im Log Rank-Test nicht bewiesen werden ($p=0,2353$).

Als signifikante positive Prognosefaktoren konnten außerdem die operative ($p < 0,001$) und die endokrine Therapie ($p < 0,001$) identifiziert werden.

Die Einteilung unserer Patientinnen in drei Gruppen (BMI kleiner 25, BMI zwischen 25 und 30, BMI größer als 30 kg/m²) ergab keine signifikanten Überlebensunterschiede ($p = 0,6984$, $p = 0,2775$, $p = 0,5636$). Der Body-Maß-Index und der Menopausenstatus hatten in unserer Untersuchung keine prognostische Bedeutung.

Die multivariate Analyse zeigte bei keinem Prognosefaktor aus der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

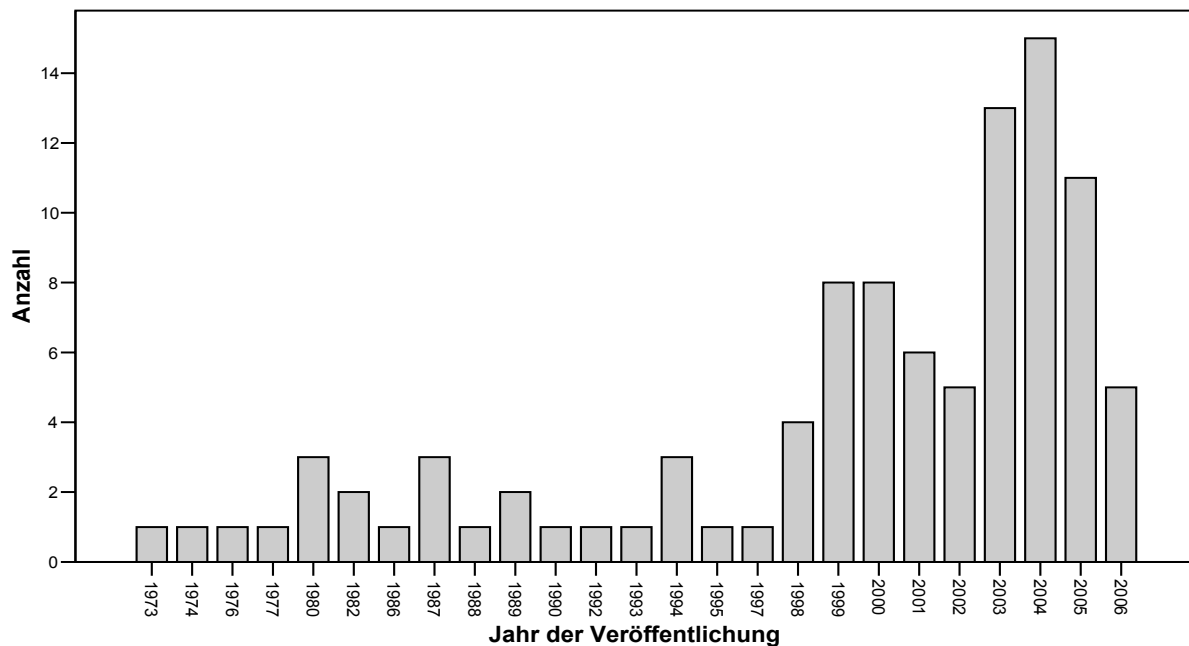
8 Diskussion

8.1 Literaturrecherche

Trotz der Seltenheit inflammatorischer Mammakarzinome existiert eine große Zahl an Literaturquellen, die sich mit unterschiedlichsten Aspekten der Erkrankung beschäftigen. Über die elektronische Suche via Pubmed und Medline sowie durch die Recherche in vorhandenen Quellen konnten etwa 100 Literaturstellen gefunden werden. Diese sind größtenteils im Volltext vorhanden. Sie untersuchen neben dem inflammatorischen Karzinom zum Teil auch andere Tumoren des Stadiums IIIb.

Die unterschiedlichen Zeitpunkte der Studienveröffentlichungen sind in Abbildung 36 dargestellt.

Abbildung 36: Veröffentlichte Studien zum inflammatorischen Mammakarzinom



Der Behandlungszeitraum unserer Untersuchung umfasste nahezu 15 Jahre. Internationale Publikationen untersuchten ähnlich lange Zeiträume. Im kürzesten Fall waren das etwa drei Jahre (Zylberberg et al. 1982) und im längsten Falle 23 Jahre (Barker et al. 1976). Ältere Studien begannen die Rekrutierungsphase in den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts (Barker et al. 1976). Die letzten größeren Studien endeten in den Jahren 2001 (Liau et al. 2004) und 2002 (Somlo et al. 2004).

Die Größenordnung unserer Untersuchung liegt mit 71 Frauen im Bereich mittelgroßer retrospektiver internationaler Studien aus den USA, Kanada, dem

Vereinigten Königreich von Großbritannien und Nordirland, Frankreich und der Schweiz. Diese Studien verwendeten Patientenzahlen zwischen 13 (Wiseman et al. 1982) und 485 (Panades et al. 2005). Vier US-amerikanische Studien mit jeweils 1034 (Chang et al. 1998b), 1684 (Tai et al. 2005), 2337 (Anderson et al. 2003) und 3648 Patientinnen (Hance et al. 2005) basierten auf den Daten des SEER (=Surveillance, Epidemiology and End Results Programm of the National Cancer Institute) als nationalem Krebsregister in den USA. Diese Studien bezogen auch Afroamerikanerinnen ein. Eine Studie von Le und Mitarbeitern untersuchte 97 Frauen aus Tunesien (Le et al. 2005a). Noguchi und Sawaki untersuchten 28 bzw. 46 japanische Frauen (Noguchi et al. 1988, Sawaki et al. 2006). Da unsere Untersuchung zwar nur kaukasische Frauen einschloss, jedoch repräsentative Patientenzahlen aufweist, erscheint ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen internationaler Studien durchaus sinnvoll.

Im deutschen Sprachraum fanden wir fünf Dissertationen, von denen drei Therapieergebnisse ähnlich unserer Untersuchung beschrieben (Grobien-Siemsen 1994, Eberbach 1995, Wirth 1995). Die anderen beschäftigten sich mit der Darstellung der Erkrankung im Röntgenbild (Keske 1987) und zytometrischen DNA-Untersuchungen (Kaese 2003).

Die Zahl der international publizierten Studien stieg in den letzten 10 Jahren erheblich an. In dieser Zeit wandelte sich das Bild der Tumorerkrankung in das einer chronischen systemischen Erkrankung mit lokaler Komponente. Ergebnisse der Entwicklung neuer Chemotherapieregime mit Substanzen wie Taxanen oder Antikörpertherapien konnten die Gesamtprognose positiv beeinflussen. Einige Autoren berichteten von der Entwicklung neuer molekulargenetischer Modelle, die genauere Aussagen über Prognose und Therapiemöglichkeiten ergeben (Alpaugh et al. 1999, Bertucci et al. 2005, Bertucci et al. 2004, Bieche et al. 2004, Lerebours et al. 2003, Van der Auwera et al. 2004, van Golen et al. 1999, van Golen et al. 2000, van Golen 2003).

Therapieergebnisse des männlichen inflammatorischen Mammakarzinoms wurden bisher nur in einer Einzelfallbeschreibung veröffentlicht (Abner et al. 2001).

8.2 Epidemiologische und allgemeine Daten

Patientenpopulation und Fallzahlen

Die in unserer Untersuchung erfassten Frauen stammen aus einer repräsentativen Region Deutschlands mit ca. 1 Million Einwohnern (Nagel et al. 2002). Wir schlossen nur Frauen deutscher Nationalität und mitteleuropäischen Ursprungs ein.

Der von uns in den Operationsbüchern des Archivs der Universitätsfrauenklinik Jena gefundene Anteil der inflammatorischen Karzinome an allen operierten malignen Brusttumoren lag genau in dem von vielen Quellen genannten Bereich (Adkins et al. 1999, Arthur et al. 1999, Attia-Sobol et al. 1993, Bertucci et al. 2005, Bertucci et al. 2004, Brooks et al. 1998, Buzdar et al. 1981, Cariatì et al. 2005, Chevallier et al. 1987a, Chin et al. 2000, Chu et al. 1980, Cristofanilli et al. 2003, Curcio et al. 1999, de Boer et al. 2000b, Fields et al. 1989a, Fields et al. 1989b, Gonzalez-Angulo et al. 2004, Harris et al. 2003).

Die Inzidenz der Erkrankung betrug für den untersuchten Zeitraum von 1991 bis 2003 in unserer Studienregion 1,01 / 100.000 Personenjahre und entspricht damit den in internationalen Publikationen für kaukasische Frauen angegebenen Werten (Wingo et al. 2004).

Beim Ausschluss primär metastasierter Patientinnen orientierten wir uns am aktuellen internationalen Standard der UICC. Das Auftreten supraklavikulärer Lymphknotenmetastasen war deshalb für uns kein Ausschlusskriterium; zumal diese Patientengruppe ein besseres Überleben zeigt als Frauen die bereits hämatogene Metastasen aufweisen. Einen signifikanten Einfluss supraklavikulärer Lymphknotenmetastasen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben konnten wir nicht beweisen. 12,7% (n=9) der ursprünglichen Patientenzahl von 71 und 8,6% der endgültigen selektierten Patientenzahl von 58 wiesen supraklavikuläre Lymphknoten auf. In der Literatur werden 5-17% genannt (Chu et al. 1980, Amparo et al. 2000, Liao et al. 2000, Liauw et al. 2004, Panades et al. 2005, Zucali et al. 1976).

9,2% aller 71 Frauen unserer Untersuchung hatten zur Erstdiagnose bereits Filiae (Stadium M₁). Die Literaturangaben hierzu zeigen eine große Schwankungsbreite. Primär metastasierte Stadien liegen bei 2% bis 35% aller inflammatorischen Karzinome vor (Arthur et al. 1999, Wingo et al. 2004, Amparo et al. 2000, Lerebours et al. 2003, Tardivon et al. 1997, Viens et al. 1999, Zylberberg et al. 1982, Chu et al. 1980, Fields et al. 1989a, Panades et al. 2005, Bertucci et al. 2004, Bertucci et al.

2005). Diese Frauen wurden aufgrund der palliativen Situation von allen Studien ausgeschlossen.

Alter

Das mediane Alter unserer Patientinnen zur Diagnosestellung bewegte sich im Bereich anderer internationaler Studien. Dort wurde das durchschnittliche Alter mit 46 bis 62 Jahren angegeben (Chu et al. 1980, Liauw et al. 2004, Brooks et al. 1998, Wiseman et al. 1982, Anderson et al. 2003, Macquart-Moulin et al. 2000, Lucas und Perez-Mesa 1978, Maloisel et al. 1990, Attia-Sobol et al. 1993, Fields et al. 1989a, Jaiyesimi et al. 1992, Perez et al. 1994, Schafer et al. 1987, Israel et al. 1986, Kamer et al. 2006, Sawaki et al. 2006). Chu und Mitarbeiter behandelten die jüngste Patientin im Alter von 19 Jahren (Chu et al. 1980). Perez und Mitarbeiter fanden die älteste mit 89 Jahren (Perez et al. 1994). Der Altersdurchschnitt unserer Patientinnen lag mit 59,1 Jahren knapp unterhalb des etwa im gleichen Zeitraum und der gleichen Studienregion von Nagel und Mitarbeitern ermittelten Altersdurchschnitts. Dort werden 61,7 Jahre für Frauen mit in situ- und invasiven Karzinomen der Brust angegeben (Nagel et al. 2002). Das Robert-Koch-Institut gibt den Altersdurchschnitt aller Brustkrebsfälle in Deutschland mit 62 Jahren an (Bertz et al. 2006). Diese Differenz des Durchschnittsalters entspricht auch der Tendenz, die in großen Studien von Anderson und Hance ermittelt wurde; darin wurde das mediane Patientenalter von 58 bzw. 59 Jahren mit ca. 10 bzw. 5 Jahren unter dem Altersmedian anderer nicht-inflammatorischer invasiver Mammakarzinome ermittelt (Anderson et al. 2003, Kamer et al. 2006). Einige Autoren berechneten in ihren Studien hingegen gleiche Altersverteilungen für inflammatorische und nicht-inflammatorische Mammakarzinome (Chang et al. 1998a, Le et al. 2005a, Jaiyesimi et al. 1992). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt jedoch unumstritten deutlich unter dem bei Patientinnen mit anderen malignen Erkrankungen außerhalb der Brust oder des Genitaltraktes (Chang et al. 1998a).

Das Alter bei der Erstdiagnose konnten wir nicht als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nachweisen. Dies entspricht den Ergebnissen mehrerer Studien- gruppen (Chevallier et al. 1987b, Fields et al. 1989b, Sawaki et al. 2006). Ein Autor fand hingegen ein signifikant kürzeres krankheitsfreies- und Gesamtüberlebensintervall bei älteren Frauen (Attia-Sobol et al. 1993).

Größe, Gewicht und Body-Maß-Index

Die durchschnittlichen Größen- und Gewichtsangaben unserer Patientinnen entsprechen fast exakt denen in der Literatur. Die bisher einzige Studie, die diese Faktoren auf prognostische Relevanz untersuchte, gab die durchschnittliche Größe mit 1,64 m und das Gewicht mit 77,6 kg an (Chang et al. 1998a). Beide Faktoren hatten in der univariaten Analyse jedoch weder in unserer Untersuchung, noch in anderen Studien Einfluss auf das Gesamtüberleben (Chang et al. 1998a, Le et al. 2005a). Das durchschnittliche Körpergewicht von Patientinnen mit IBC (77,6 kg) ist höher als das bei Patientinnen mit anderen invasiven Brustkrebsformen (70,0 kg) oder anderen soliden Tumoren (68 kg) angegeben (Chang et al. 1998a).

In der Literatur wurde der durchschnittliche BMI mit 29,0 kg/m² angegeben, was in etwa unseren eigenen Ergebnissen mit 29,3 kg/m² entspricht. Chang und Mitarbeiter ermittelten bei Frauen mit BMI-Werten über 30 kg/m² ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko als bei Frauen im unteren BMI-Bereich (kleiner als 25 kg/m²) (Chang et al. 1998a). In unserer Studie ließ sich für den BMI keine prognostische Relevanz ermitteln.

Ein Vergleich der BMI-Werte zwischen erkrankten, gesunden und an anderen Mammakarzinomformen oder an anderen Malignomen erkrankten Frauen war uns nicht möglich. Chang und Mitarbeitern fanden in einem solchen Vergleich ähnlich hohe BMI-Werte für inflammatorische und nicht-inflammatorische Karzinome (Chang et al. 1998a). Le und Mitarbeiter ermittelten hingegen höhere BMI-Werte bei Frauen mit IBC (Le et al. 2005a).

Gynäkologischer und reproduktiver Status

Menarche

Das mittlere Menarchenalter in Deutschland liegt bei 13-13,5 Jahren (Sitzmann 2002). Der Vergleichswert internationaler Publikationen zur Menarche ist mit 12,2 ± 1,4 Jahren angegeben (Chang et al. 1998a). Diese Studie von Chang konnte zeigen, dass Frauen mit IBC durchschnittlich fünf bzw. sechs Monate früher als Frauen mit nicht-inflammatorischem Mammakarzinomen oder anderen malignen Tumoren menstruierten. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte jedoch weder in unserer Untersuchungsgruppe noch in der von Chang und Mitarbeitern nachgewiesen werden.

Reproduktionsstatus

Die durchschnittliche Anzahl und der Median der Schwangerschaften unserer Patientinnen liegen bei zwei. 82% waren mindestens einmal schwanger. In der Studie von Chang waren es 88%. Chang und Mitarbeiter geben eine gleich hohe Schwangerschaftshäufigkeit für Frauen mit inflammatorischen, nicht-inflammatorischen Brustkrebsformen und anderen Malignomen an. Unsere Patientinnen gebären im Durchschnitt 1,5 Kinder. Für die neuen Bundesländer werden aktuelle Geburtenziffern von 1,4 Kindern pro Frau im gebärfähigen Alter angegeben (Nagel 2006). Die Anzahl der Schwangerschaften und Geburten konnte in unserer Untersuchung nicht als signifikanter Prognosefaktor ermittelt werden. Das Risiko für die Entstehung eines IBC wird weder von der Anzahl der Schwangerschaften noch der Anzahl der Geburten beeinflusst (Chang et al. 1998a). Le und Mitarbeiter zeigten, dass Frauen mit langen Stillzeiten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung tragen (Le et al. 2005a). Auch dieses Ergebnis konnten wir nicht belegen, wenn wir bei einer hohen Anzahl an Geburten auch eine lange Stillzeit annahmen. Durch langes Stillen sollen mechanische Veränderungen wie die Aufweitung kapillärer und lymphatischer Gefäße im Brustgewebe auftreten. Die höhere Inzidenz inflammatorischer statt nicht-inflammatorischer Mammakarzinome in Ländern mit höheren Geburtenraten könnte auf diese Weise erklärt werden.

Erstgeburtsalter

Unsere Patientinnen gebären durchschnittlich im Alter von 25,5 Jahren ihr erstes Kind. In unserem Untersuchungszeitraum stieg das Alter erstgebärender Frauen von 25,3 Jahren im Jahre 1960 auf 29,1 im Jahr 2001 in Baden-Württemberg (Statistisches Landesamt). Der Vergleich mit einer US-Studie zeigte dort ein durchschnittliches Erstgeburtsalter von 21,2 ($\pm 3,92$) Jahren (Chang et al. 1998a). Chang konnte in seiner Publikation nachweisen, dass Frauen mit IBC früher gebären waren als solche mit anderen invasiven Mammakarzinomtypen oder Karzinomen anderer Organe. Das Alter bei der ersten Geburt hatte jedoch weder in seiner noch in unserer Untersuchung einen signifikanten prognostischen Einfluss.

Menopause

Der Anteil unserer postmenopausalen Patientinnen lag mit 72,4% über den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen. In der Literatur fanden wir Angaben von

50% bis 66% (Chu et al. 1980, Israel et al. 1986, Curcio et al. 1999, Schafer et al. 1987, Maloisel et al. 1990, Fields et al. 1989b, Wiseman et al. 1982, Perez et al. 1994, Attia-Sobol et al. 1993, Sawaki et al. 2006). Da das durchschnittliche Erkrankungsalter unserer Frauen dem der anderen Studien entspricht, kann diese Differenz nur dadurch erklärt werden, dass unsere Frauen in einem jüngeren Alter in die Menopause eintraten. Das von uns ermittelte Menopausenalter von 47,9 Jahren lag damit unter den aktuell verfügbaren Zahlen für den durchschnittlichen Menopauseneintritt in Deutschland im 50. bis 52. Lebensjahr. Laut einer Studie von Chang und Mitarbeitern ist der Anteil der prämenopausalen Frauen beim IBC größer als bei anderen invasiven Brustkrebsformen (Chang et al. 1998a).

In unserer Untersuchung hatte der Menopausenstatus keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dies entspricht den Ergebnissen mehrerer Autoren (Chevallier et al. 1987a, Maloisel et al. 1990, Israel et al. 1986, Sawaki et al. 2006). Chang und Mitarbeiter fanden hingegen einen Einfluss des Menopausenstatus auf das Gesamtüberleben. Demnach sollen prämenopausale Frauen signifikant kürzere Überlebenszeiten aufweisen (Chang et al. 2000). In den Studien von Curcio und Mitarbeitern wurde hingegen ein grenzwertig signifikantes und bei Attia-Sobol in der univariaten Analyse ein signifikant längeres Überleben prämenopausaler Frauen beschrieben (Curcio et al. 1999, Attia-Sobol et al. 1993). Diese Patientengruppe soll früher diagnostiziert und aggressiver behandelt worden sein.

In der Literatur ist beim IBC eine Abhängigkeit der Überlebenszeiten vom Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und Körpergewicht zum Diagnosezeitpunkt beschrieben. Fettleibige prämenopausale Frauen sollen kürzere Überlebenszeiten aufweisen als normalgewichtige Frauen (nicht signifikant). Bei postmenopausalen Frauen war der Unterschied signifikant (Chang et al. 2000). In unserer Untersuchung konnten wir den Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und Körpergewicht nicht nachvollziehen. Die Überlebenszeiten menstruierender fettleibiger und normalgewichtiger Frauen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Der Vergleich adipöser und normalgewichtiger postmenopausaler Frauen ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Eine schlechtere Prognose für übergewichtige Frauen gegenüber normalgewichtigen konnten wir weder in der Prä- noch in der Postmenopause nachweisen. In der Literatur wurden der Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) und Dihydroepiandrosteron (DHEA) als Hormone benannt, die einerseits zu Adipositas führen und gleichzeitig

das Risiko des Auftretens inflammatorischer Mammakarzinome erhöhen sollen (Chang et al. 1998a).

Die in der Literatur beschriebenen negativen Auswirkungen einer langer Menstruationszeit mit hohen Östrogenspiegeln auf die Entstehung von Mammakarzinomen konnten in unserer Analyse für das Auftreten von IBC nicht bewiesen werden. Die Menstruationsjahre als Zeitspanne von der ersten bis zur letzten Menstruation stellten in unserer Untersuchung ebenfalls keinen signifikanten Prognosefaktor dar.

Kontrazeptiva, Klimakteriumshormontherapie

Den Einfluss hormoneller Kontrazeptiva und Östrogenpräparate auf die Entstehung der Erkrankung und das Gesamtüberleben konnten wir in unserer Untersuchung nicht auswerten. Die Angaben aus den Anamnesebögen der beteiligten Kliniken waren dazu nur sehr unvollständig. In der Literatur konnte für die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva keine Risikoerhöhung nachgewiesen werden. (Chang et al. 1998a). Eine Untersuchung der Auswirkungen einer meno- und postmenopausalen Hormonersatztherapie auf eine Risikoerhöhung für das Auftreten inflammatorischer Karzinome liegt bisher nicht vor.

Vorerkrankungen:

Familienerkrankungen

Bei nicht-inflammatorischen invasiven Brustkrebsformen wird die positive Familienanamnese in der Verwandtschaft ersten Grades als Risikofaktor für die Krebsentstehung beschrieben (Schneider et al. 2003). Unsere Ergebnisse zur Häufigkeit positiver Brustkrebsfamilienanamnesen entsprechen etwa den in Publikationen mit 13% bzw. 18% angegebenen Werten (Chang et al. 1998a, Liauw et al. 2004, Tardivon et al. 1997, Le et al. 2005a). Chang und Mitarbeiter fanden im Vergleich mit anderen nicht-inflammatorischen Brustkrebsformen und anderen Malignomen keinen Unterschied bezüglich positiver Familienanamnesen. Smoot und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei positiver Familienanamnese die Überlebenszeiten bei IBC sogar verlängert waren (Smoot et al. 2006).

Gutartige Veränderungen in der Brust

Für nicht-entzündliche invasive Mammakarzinome gelten benigne Veränderungen in der Krankengeschichte der Patientinnen als Risikofaktoren (Schneider et al. 2003). In unserer Untersuchung lag hierzu eine exakte Angabe nur von einer Patientin vor. In keiner Publikation ist der Zusammenhang zwischen anamnestisch erfragten gutartigen Läsionen und dem IBC bisher untersucht worden.

Bösartige Veränderungen in der Brust

Die bei 8,6% unserer Patientinnen in der Krankengeschichte gefundenen vorangegangenen nicht-entzündlichen ipsi- oder kontralateralen invasiven Mammakarzinome liegen über den Literaturangaben von 4,2% (Somlo et al. 2004). Aufgrund der langen Zeiträume von zum Teil über 13 Jahren, die zwischen diesen Brustveränderungen und der aktuellen Erkrankung lagen, wurden diese Frauen in unsere Untersuchung einbezogen. Sie erhielten keine wesentlich anderen Therapien und wiesen keine signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten auf ($p > 0,55$).

Zweitmalignome

Bei einer unserer Patientinnen wurde neben dem IBC ein kontralaterales nicht-entzündliches Mammakarzinom entdeckt. Da die Therapie entsprechend den Richtlinien für das entzündliche Karzinom begonnen wurde, konnte diese Patientin in unsere Untersuchung einbezogen werden. In der Literatur wurden Angaben von 0,9% bis 15% für synchrone bilaterale entzündliche und 1,7% bis 9% für synchron auftretende nicht-entzündliche invasive Mammakarzinome gefunden (Somlo et al. 2004, Israel et al. 1986, Kushwaha et al. 2000, Tardivon et al. 1997, Wiseman et al. 1982, Dershaw et al. 1994, Gunhan-Bilgen et al. 2002). Dies entspricht unseren Ergebnissen.

8.3 Diagnostik

8.3.1 Klinische Erstsymptomatik

Die von uns in der Erstuntersuchung gefunden klinischen Symptome entsprechen in ihrer Häufigkeit etwa den Angaben aus der Literatur. Übereinstimmende Ergebnisse fanden wir für das Auftreten von Rötung, Schwellung, Induration, Peau d'Orange,

Schmerzen und Überwärmung der Brust (Lucas und Perez-Mesa 1978, Fields et al. 1989b, Dershaw et al. 1994, Tardivon et al. 1997, Schafer et al. 1987, Zylberberg et al. 1982, Chu et al. 1980, Gunhan-Bilgen et al. 2002, Jaiyesimi et al. 1992).

Von einigen Autoren wurde die Ausdehnung der Rötung bei der Erstuntersuchung in der uni- und der multivariaten Analyse als negativer Prognosefaktor erkannt (Harris et al. 2003, Chevallier et al. 1987b). Die Größenausdehnung wurde bei unseren Patientinnen nicht erfasst. Das Vorhandensein des Merkmals hatte bei uns keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf lokale oder systemische Tumorrezidive und das Gesamtüberleben. Vergrößerung und Induration der Brust hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Frauen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Literaturangaben.

Das meist mit Induration einhergehende Merkmal der Peau d'Orange wurde von uns in der univariaten Analyse als negativer Prognosefaktor für das Auftreten von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben ermittelt. Die Arbeitsgruppen um Attia-Sobol und Chevallier identifizierten das Auftreten einer Orangerhaut in uni- und multivariaten Analysen ebenfalls als negativen Prognosefaktor für das krankheitsfreie- und das Gesamtüberleben (Attia-Sobol et al. 1993, Chevallier et al. 1987b). Unsere Ergebnisse korrelieren mit den von Attia-Sobol und Mitarbeitern ermittelten Werten einer verkürzten Überlebenszeit (41,8 versus >78,3 Monate) und eines ebenfalls kürzeren krankheitsfreien Überlebens (25,5 versus 119,1 Monate) (Attia-Sobol et al. 1993). Die Hauterscheinung der Peau d'Orange geht offenbar mit einer höheren lebensbegrenzenden Metastasierungsrate einher.

Die Überwärmung der Brust erkannten wir in der univariaten Analyse als negativen Prognosefaktor für die Entstehung von Lokalrezidiven. Die multivariate Analyse ergab keinen signifikanten prognostischen Einfluss. Wir ermittelten, dass bei einem höheren Anteil der Frauen mit überwärmter Brust bereits nach kürzerer Zeit lokale Tumorrezidive auftraten. Dieser Unterschied zu denen ohne Überwärmung war jedoch nicht signifikant. Einen Einfluss auf die Entwicklung von Metastasen oder das Gesamtüberleben konnten wir nicht finden. In den uns vorliegenden Publikationen wurde die Überwärmung nicht auf ihren prognostischen Wert überprüft. Der Temperaturunterschied zwischen gesunder und erkrankter Brust wurde in drei Studien durch thermographische Verfahren nachgewiesen (Chevallier et al. 1987b, Zylberberg et al. 1982, Schafer et al. 1987). Eine hohe Embolisationsrate lokaler

kutaner Lymphgefäße und Kapillaren sowie reaktive entzündliche Veränderungen werden für das Phänomen der Überwärmung verantwortlich gemacht.

Für das Merkmal der Mamillenretraktion fanden wir in der Literatur meist höhere Angaben von 31-73% (Perez et al. 1994, Dershaw et al. 1994, Gunhan-Bilgen et al. 2002, Jaiyesimi et al. 1992, Kushwaha et al. 2000, Tardivon et al. 1997). Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit denen unserer Untersuchung ist jedoch eingeschränkt, da das Symptom in einigen Studien nur in bildgebenden Verfahren beschrieben und zum Teil nicht von einer bereits vorbestehenden Mamilleninversion unterschieden wurde. Weder in unserer Untersuchung noch in anderen Studien konnte für die Mamillenretraktion eine prognostische Bedeutung ermittelt werden.

Eine Mamillensekretion der vom Karzinom befallenen Brust trat in unserer Untersuchung nur bei zwei Frauen auf. Ein prognostischer Einfluss ließ sich nicht erkennen. Dieses beim inflammatorischen Mammakarzinom offensichtlich selten auftretende Phänomen wurde in der Literatur bisher nicht erwähnt.

In unserer Untersuchung fiel auf, dass bevorzugt die rechte Seite betroffen war. Das Ergebnis deckt sich mit den Studien anderer Forschungsgruppen (Gunhan-Bilgen et al. 2002, Kushwaha et al. 2000, Tardivon et al. 1997). Andere Autoren beschrieben einen häufigeren Befall der linken Mamma (Wiseman et al. 1982, Dershaw et al. 1994, Chu et al. 1980). Hinsichtlich des krankheitsfreien Intervalls und der Gesamtprognose konnte für die betroffene Seite keine prognostische Relevanz ermittelt werden. Dieses Ergebnis entspricht den Untersuchungen aller oben genannten Autoren.

Der in unserer Untersuchung ermittelte Anteil palpabler Tumoren von 29% unterscheidet sich deutlich von den in der Literatur angegebenen Daten. Palpable Tumoren werden bei 50-97% der erkrankten Frauen beschrieben (Fields et al. 1989b, Fields et al. 1989a, Harris et al. 2003, Dershaw et al. 1994, Chu et al. 1980, Gunhan-Bilgen et al. 2002, Liao et al. 2000, Tardivon et al. 1997). Die zwei Studien mit den höchsten Anteilen palpabler Tumoren bezogen jedoch auch lokal fortgeschrittene Mammakarzinome mit vorbestehenden Tumormassen (=sekundäre inflammatorische Mammakarzinome) ein. Die niedrige Rate an tastbaren Tumoren in unserer Studie könnte auf die Erkennung des Karzinoms in einem früheren Stadium zurückzuführen sein. Allerdings erscheint das aufgrund von ähnlichen Rezidiv- und Überlebenszeiten eher unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist die Annahme, dass eine mangelhafte Dokumentation klinischer Befunde für dieses Ergebnis

verantwortlich sein könnte. Der Einfluss einer palpablen Tumormasse auf das metastasenfreie und das Gesamtüberleben zeigte sich in der univariaten Analyse. Die im Frühstadium der Erkrankung vorliegende diffuse Infiltration der Brust geht im Verlauf der Erkrankung in eine solide Tumormasse über. Klinisch manifeste Tumormassen stellen demnach beim IBC ein fortgeschrittenes Stadium, in dem der Tumor ein höheres Metastasierungspotential aufweist, dar. Die Studiengruppe um Fields und Mitarbeiter ermittelte ähnliche Ergebnisse. Dort wurde in der univariaten Analyse die diffuse gegenüber einer diskret tastbaren Tumormasse als positiver Prognosefaktor für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben erkannt. Die multivariate Analyse ergab nur einen prognostischen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben (Fields et al. 1989b).

Unserer Ergebnisse aus der Analyse des klinischen Lymphknotenstatus sind mit denen aus der Literatur vergleichbar (Fields et al. 1989b, Liao et al. 2000, Harris et al. 2003, Panades et al. 2005). In unserer univariaten Analyse stellte sich der klinische Lymphknotenstatus als signifikanter negativer Prognosefaktor für die Entstehung von Lokalrezidiven und das Gesamtüberleben dar. In der multivariaten Analyse konnte nur für das Auftreten von Lokalrezidiven eine signifikante Bedeutung ermittelt werden. Viele Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen; in ihren uni- und multivariaten Analysen konnten sie den klinischen Lymphknotenstatus ebenfalls als signifikanten Prognosefaktoren für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben identifizieren (Attia-Sobol et al. 1993, Smoot et al. 2006, Chevallier et al. 1987b, Chang et al. 2000, Harris et al. 2003). In einigen anderen Studien zeigte sich hingegen kein prognostischer Einfluss (Zylberberg et al. 1982, Panades et al. 2005, Fields et al. 1989b). Insgesamt bleibt die Relevanz des klinischen Lymphknotenstatus für die Gesamtprognose jedoch unumstritten. Patientinnen im fortgeschrittenen lymphogenen Metastasierungsstadium N2 und N3 haben gegenüber denen im Stadium N0 und N1 kürzere lokalrezidivfreie Intervalle und ein kürzeres Gesamtüberleben. Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien muss beachtet werden, dass die UICC erst im Jahre 2003 die Kodierung von Frauen mit supraklavikulärer Lymphknoten als N3-Status empfohlen hat. Vorher wurden diese Frauen als primär fernmetastasiert (M1) klassifiziert. Einige ältere Studien hatten deshalb diese Patientinnen, die eine schlechtere Prognose aufweisen, ausgeschlossen.

Der negative prognostische Einfluss des pathologischen Lymphknotenstatus war in unserer uni- und multivariaten Analyse für das Auftreten von Lokalrezidiven signifikant; Für das Gesamtüberleben univariat sogar hoch signifikant. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem vieler anderer Studien (Harris et al. 2003, Maloisel et al. 1990, Chang et al. 1998a, Chevallier et al. 1987b, Sawaki et al. 2006). Frauen im lokoregionär metastasierten Zustand entwickeln häufiger und schneller lokale Rezidive und haben ein signifikant kürzeres Überleben. Die operative Ausräumung der Axilla dient deshalb zum einen der Reduktion weiterer Ausbreitung des Tumors und zum anderen der Abschätzung der Prognose der Patientinnen. In der univariaten Analyse war die Anzahl befallener axillärer Lymphknoten der stärkste Prognosefaktor unserer Untersuchung.

Etwa ein Viertel unserer Patientinnen wurde initial unter der Fehldiagnose Mastitis antibiotisch vorbehandelt. Diese Beobachtung entspricht den von Perez und Mitarbeitern berichteten Angaben von etwa 21% bis 52% (Perez et al. 1994). Die Ähnlichkeit der klinischen Zeichen von Mastitis und IBC führte zu dieser Fehldiagnose, obwohl eine Mastitis außerhalb laktierender Brüste nur äußerst selten (als „Mastitis non puerperalis“) auftritt. Diese Fehldiagnose stellte sich in der univariaten Analyse als signifikanter positiver Prognosefaktor für die metastasenfreie Zeit und das Gesamtüberleben heraus. Die rapide aufgetretenen Hauterscheinungen wurden von den Frauen offensichtlich rasch bemerkt und schnell einem Arzt vorgestellt. Der durch den unternommenen Therapieversuch mit Antibiotika scheinbar verzögerte Beginn der primär systemischen Chemotherapie wirkte sich nicht nachteilig, sondern vorteilhaft auf den Gesamtverlauf aus. Ein positiver Nutzen aus der Verwendung von Antibiotika beim IBC kann aufgrund der eindeutig malignen Genese aber nicht abgeleitet werden.

Die Mastitis als Fehldiagnose ist bisher in anderen Studien nicht hinsichtlich ihres Prognosewertes untersucht worden.

8 . 3 . 2 Histopathologische Befunde

Die Auswertung unserer histopathologischen Befunde ergab für die Verteilung invasiv duktaler und invasiv lobulärer Karzinome ähnliche Ergebnisse wie in der Literatur (Bertucci et al. 2005, Viens et al. 1999, Gonzalez-Angulo et al. 2004, Tardivon et al. 1997, Israel et al. 1986, Curcio et al. 1999). Auch unser Anteil der

invasiv duktales Karzinome mit intraduktaler Beteiligung entsprach den gefundenen Vergleichswerten (Harris et al. 2003). Dass unsere Werte insgesamt leicht unter denen anderer Autoren lagen, könnte an der genaueren Unterteilung unserer histologischen Befunde in invasiv-kribri-forme, muzinöse, adenoid-zystische und undifferenzierte Formen liegen. Für signifikant unterschiedliche Prognosen fanden wir in der Literatur keinen Hinweis.

Unsere Ergebnisse für das histopathologische Grading entsprechen den von Panades und Mitarbeitern ermittelten Werten (Panades et al. 2005). Thomas und Mitarbeiter fanden hingegen mit 7% G0 und 38% G1-Tumoren deutlich höhere Anteile der gut differenzierten Karzinome (Thomas et al. 1995). Einen prognostischen Wert der Tumordifferenzierung auf die Entstehung von Lokalrezidiven oder Metastasen und das Gesamtüberleben konnten wir nicht erkennen. Dies gelang auch vielen anderen Autoren nicht (Maloisel et al. 1990, Panades et al. 2005). Somlo und Mitarbeiter ermittelten hingegen für niedriggradige Tumoren signifikant längere krankheitsfreie Intervalle (Somlo et al. 2004) und Thomas und Mitarbeiter signifikant längere Gesamtüberlebensintervalle (Thomas et al. 1995). Der Differenzierungsgrad des Primärtumors spielt für die Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Metastasierungsfähigkeit und -zeitpunkt werden von anderen Faktoren bestimmt, die unabhängig von der Tumordifferenzierung sind.

Wie viele andere solide Karzinome auch, weisen IBC in ihrer Peripherie echte, histologisch nachweisbare, entzündliche Veränderungen auf. Das von uns gefundene Ergebnis lag über den in der Literatur berichteten Werten von 13% bis 20% (Lucas und Perez-Mesa 1978). Methodische und klassifikatorische Unterschiede dürften hierfür die Ursache sein. Da zusätzliche inflammatorische Zeichen jedoch häufig unspezifisch in der Tumorperipherie vorliegen, kann ihnen keine prognostische Bedeutung beigemessen werden.

Das charakteristische histopathologische Merkmal des IBC ist die Invasion dermalen Lymphgefäße. Genau die Hälfte unserer Patientinnen wies diese Veränderungen auf. In der Literatur fanden wir eine große Schwankungsbreite an Ergebnissen. Es wurden Häufigkeiten von 15% bis 94% angegeben (Bertucci et al. 2004, Schafer et al. 1987, Brooks et al. 1998, Fields et al. 1989b, Zylberberg et al. 1982, Liauw et al. 2004, Harris et al. 2003, Viens et al. 1998, Lucas und Perez-Mesa 1978, Wiseman et al. 1982, Kushwaha et al. 2000, Attia-Sobol et al. 1993, Curcio et al. 1999,

Cristofanilli et al. 2003, Gonzalez-Angulo et al. 2004, Sawaki et al. 2006). Durch artifizielle Gewebsveränderungen bei der Fixation gestaltet sich der Nachweis einer Lymphgefäßinvasion zum Teil schwierig (Lebeau et al. 2003). Wir konnten den L1-Status in der univariaten Analyse als positiven signifikanten Prognosefaktor für das Auftreten von Fernmetastasen und als negativen für das Gesamtüberleben identifizieren. Bei Patientinnen mit Lymphgefäßinvasion traten Filiae später auf, während das Gesamtüberleben kürzer war. Beide Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Schäfer und Mitarbeiter fanden ein nicht signifikant verlängertes medianes metastasenfreies Überleben mit 22,5 versus 12 Monaten (Schafer et al. 1987). In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass die Lymphgefäßinvasion durch Tumorzellen keinen signifikanten Prognosewert besitzt (Low et al. 2004, Schafer et al. 1987, Brooks et al. 1998, Amparo et al. 2000, Lucas und Perez-Mesa 1978, Sawaki et al. 2006). Exklusiv für Patientinnen mit diffuser statt lokaler Ausbreitung der entzündlichen Hautveränderungen scheint der Lymphgefäßstatus eine prognostische Bedeutung zu besitzen (Le et al. 2005b). Da jedoch alle Fälle des IBC ähnliche Therapiemodalitäten erfahren, schlägt sich der Effekt der Lymphgefäßinvasion nicht in einer besseren Prognose nieder. Nur eine einzige Studie fand in der univariaten Analyse ein verlängertes Gesamtüberleben für das L0-Stadium (Liau et al. 2004). Warum bei unseren Patientinnen mit bereits erfolgter Invasion in Lymphgefäße etwas später Fernmetastasen auftraten, konnte nicht endgültig geklärt werden.

Die von uns untersuchten Frauen wiesen in einem Fünftel der Fälle eine Infiltration dermalen Kapillaren und Venulen auf. Von Liau und Bertucci wurden Anteile von 74 und 82% beschrieben (Liau et al. 2004, Bertucci et al. 2004). Diese von uns abweichenden Ergebnisse dürften ihre Ursache in der unterschiedlichen Bewertung und Klassifikation dieses histologischen Befundes haben. Der explizite Begriff "Hämangiosis carcinomatosa" bzw. die Klassifikation als V1-Stadium wurde nur von einem Teil der teilnehmenden pathologischen Institute verwendet. Zum Teil wurde auch nicht gezielt nach solchen Befunden gesucht. In keiner der uns vorliegenden Studien wurde die Angioinvasion als alleiniges Merkmal auf prognostische Relevanz untersucht. Da in den beiden oben zitierten Arbeiten von Liau und Bertucci ähnlich hohe Zahlen für Lymphgefäß- und Angioinvasion (82% bzw. 74% und 70% bzw. 70%) genannt wurden, kann von einem Zusammenhang und ähnlichen Ursachen für beide Formen der lokalen Metastasierung ausgegangen werden.

Immunhistochemie

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien ergab, dass der Anteil östrogen- und progesteronrezeptorpositiver Frauen dort stets geringer angegeben wurde. Die Studien zeigten Anteile von 19-49% an Frauen mit positiven Östrogenrezeptoren (Lerebours et al. 2003, Liauw et al. 2004, Low et al. 2004, Wiseman et al. 1982, Curcio et al. 1999, Cristofanilli et al. 2001, Fields et al. 1989b, Resetkova et al. 2004, Harris et al. 2003, Sawaki et al. 2006). Der Anteil progesteronrezeptorpositiver Frauen lag in den Vergleichsstudien mit 15-43% ebenfalls niedriger als in unserer Untersuchung (Fields et al. 1989b, Gonzalez-Angulo et al. 2004, Harris et al. 2003, Curcio et al. 1999, Sawaki et al. 2006). Unsere höheren Ergebnisse sind wahrscheinlich durch unterschiedliche Dokumentation und Bewertung histopathologischer Befunde zu erklären. In unserer Untersuchung wurden Ergebnisse der semiquantitativen Hormonrezeptorbestimmung mit einem Prozentsatz positiver Zellkerne von über 10% als rezeptorpositiv bewertet. In der Anfangszeit der Studie wurde z.T. noch quantitativ der Gehalt des Rezeptorproteins im Zytosol in fmol/mg bestimmt. Für Patientinnen mit positiven Östrogenrezeptoren konnten wir einen signifikanten positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben nachweisen, während die lokalrezidiv- und fernmetastasenfreien Intervalle nicht beeinflusst wurden. Bei positiven Progesteronrezeptoren fanden wir signifikant längere metastasenfreie Intervalle und längere Gesamtüberlebenszeiten. Diesen Vorteil für das krankheitsfreie- und das Gesamtüberleben hormonrezeptorpositiver Frauen konnten viele Studien in uni- und multivariaten Analysen nachweisen (Panades et al. 2005, Somlo et al. 2004, Harris et al. 2003, Maloisel et al. 1990, Bonnefoi et al. 2003, Brooks et al. 1998, Curcio et al. 1999, Sawaki et al. 2006).

Tumoren mit negativem Rezeptorstatus weisen eine höhere mitotische Aktivität auf. Dies führt häufiger und schneller zu lebensbegrenzenden Tochtergeschwülsten und reduziert somit das Gesamtüberleben (Brooks et al. 1998). Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus könnten auch deshalb kürzere Überlebenszeiten aufweisen, weil sie trotz nachgewiesener Erfolge, gemäß den Leitlinien, keine endokrine Behandlung erfahren.

Die uni- und multivariate Analyse des HER-2/*neu*-Rezeptorstatus erbrachte in unserer Untersuchung keinen Hinweis auf prognostische Relevanz. Dies entspricht den Beobachtungen von Bonnefoi und Sawaki (Bonnefoi et al. 2003, Sawaki et al. 2006).

8 . 3 . 3 Bildgebende Verfahren

Die Ermittlung des Tumorstadiums erfolgte gemäß internationalem Standard durch Mammographie und Mamasonographie. Nur in Einzelfällen wurden magnetresonanz- oder computertomographische Verfahren eingesetzt. Dass die malignen Läsionen bei uns, nicht wie bei anderen invasiven Karzinomen, in höherer Zahl in röntgenologischen Untersuchungen nachweisbar waren, lässt sich durch die diffuse Infiltration des Drüsengewebes erklären. In der Literatur konnte die Diagnose in bildgebenden Verfahren insgesamt häufiger gestellt werden.

Die Ausschlussdiagnostik für Fernmetastasen beinhaltete Röntgen-Thorax, Skelettszintigraphie und Oberbauchsonographie. Eine Untersuchung des Knochenmarks auf disseminierte Tumorzellen als frühe oder manifeste Metastasierungsmarker, wie bei Brun beschrieben, wurde bei uns nicht durchgeführt (Brun et al. 1988).

Aufgrund der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren in den letzten Jahren, mit dem vermehrten Einsatz von Schichtbildaufnahmen, konnten in modernen Therapiestudien primäre Fernmetastasen bereits zu einem früheren Zeitpunkt erkannt werden. Solche Studien konnten betroffene Patientinnen ausschließen und längere Gesamtüberlebenszeiten ermitteln (Liao et al. 2000).

8 . 3 . 4 Paraklinische Befunde

Die Laborparameter unserer Patientinnen war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unauffällig. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Untersuchungen aus allen anderen Studien für inflammatorische und nicht-inflammatorische Mammakarzinome.

8 . 4 . Therapie

8 . 4 . 1 Chemotherapie

Primär systemische Therapie

Die aktuellen Behandlungsstrategien für das IBC sehen eine zytostatische Induktionstherapie, die eine Operation in sano ermöglichen soll, vor. Klinisch und mikroskopisch noch nicht nachweisbare Mikrometastasen können so bereits in einem

Frühstadium vernichtet werden. Die präoperative Anwendung ermöglicht außerdem eine Abschätzung der individuellen Prognose und eine Entscheidung über das weitere Prozedere. Eine Umstellung auf aggressivere Agenzien wird in Abhängigkeit vom klinischen und histopathologischen Ansprechen des Tumors entschieden (Bauerfeind et al. 2003, Untch et al. 2003). Für die Induktionschemotherapie des IBC wird im lokoregionären Stadium eine anthrazyklinbasierte Polychemotherapie empfohlen. Gemäß diesen Empfehlungen erhielten 86,2% unserer Patientinnen eine PST. 92% der dabei verwendeten Polychemotherapiekombinationen basierten auf Anthrazyklinen. Die Schemata FAC/FEC und AC/EC fanden häufiger Verwendung als die neueren Kombinationen von Anthrazyklinen und Taxanen (AT/ET). Alle drei Zytostatikakombinationen zeigten ähnliche klinische und pathologische Ansprechraten des Tumors. Ein diskreter Vorteil war für ET in der klinischen partiellen Remissionsrate (8/8) gegenüber FEC und EC (76,5% und 72%) erkennbar. Durch PST konnten in internationalen Publikationen absolute Ansprechraten von 74% bis 99% erreicht werden (Baldini et al. 2004, Ozmen et al. 2003, De Boer et al. 2000a, Israel et al. 1986, Liauw et al. 2004, Chin et al. 2000, Viens et al. 1999). Dabei wurden klinische Komplettremissionen bei 7-80%, pathologische Komplettremissionen bei 0-28%, klinische Partialremissionen bei 9-88%, pathologische Partialremissionen bei 45% und minimale klinische Remissionsraten bei 15-81% erreicht. Keine Veränderungen des Tumors oder Krankheitsprogress wurden bei 2-33% beobachtet (Arthur et al. 1999, Baldini et al. 2004, Hennessy et al. 2006, Israel et al. 1986, De Boer et al. 2000a, Liao et al. 2000, Liauw et al. 2004, Cagnoni et al. 1998, Brun et al. 1988, Chevallier et al. 1987b, Chin et al. 2000, Bonnefoi et al. 2003, Viens et al. 1999, Ozmen et al. 2003, Somlo et al. 2004, Adkins et al. 1999, Ardavanis et al. 2006). Patientinnen mit klinischer oder pathologischer Remission hatten keine signifikant längeren rezidiv-, metastasenfreien- oder Gesamtüberlebensintervalle als solche ohne Remission. Ein Vergleich mit den Literaturangaben ist aufgrund der dort zu findenden widersprüchlichen Ergebnisse erschwert. Während Attia-Sobol und Brun keinen Unterschied bezüglich krankheitsfreies- und Gesamtüberleben zwischen Respondern und Nonrespondern erkennen konnten (Attia-Sobol et al. 1993, Brun et al. 1988), gelang dies bei mehreren anderen Autoren (Adkins et al. 1999, Chin et al. 2000, Low et al. 2004, Panades et al. 2005, Somlo et al. 2004, Cagnoni et al. 1998, Ardavanis et al. 2006). Arthur und Mitarbeiter lieferten eine differenziertere Betrachtung; sie erkannten nur

einen signifikanten Überlebensvorteil für den Vergleich zwischen Komplettremission und no change. Der Vergleich zwischen partieller Remission und no change zeigte hingegen keine signifikanten Überlebensunterschiede. (Arthur et al. 1999). Hierin könnte auch die Erklärung für unsere Ergebnisse zu finden sein; in unserer Untersuchung traten nach PST keine Komplettremissionen auf. Desweiteren muss berücksichtigt werden, dass selbst nach intensiver initialer Chemotherapie eine vollständige Rückbildung der Hautveränderungen praktisch nie beobachtet wird (Harris 1991).

Adjuvante Chemotherapie

Ziel der adjuvanten systemischen Therapie ist es, unterstützend zur lokalen Behandlung mit Operation und Strahlentherapie, vermutete Tumorreste zu vernichten. Die aktuellen Empfehlungen von St. Gallen sehen eine Vervollständigung der FAC/FEC-Therapie auf sechs Zyklen mit den gleichen Dosierungen wie in der Induktionschemotherapie vor.

Entgegen diesen Empfehlungen werden adjuvant jedoch auch andere Chemotherapieschemata wie etwa CMF (Cyclophosphamid: 500-600 mg/m² KOF, Methotrexat: 40 mg/m² KOF sowie 5-Fluorouracil: 600 mg/m² KOF) oder Monotherapien mit Taxanen durchgeführt. Die Therapieabfolge von Anthrazyklinen mit oder ohne Taxanen in der PST und adjuvanten CMF-Schema (A→CMF / AT→CMF) kam bei 29% unserer Patientinnen zum Einsatz.

Die Auswirkungen der einzelnen Chemotherapieschemata auf das lokalrezidivfreie-, das metastasenfreie- und das Gesamtüberleben untersuchten wir in der PST und der gesamten Chemotherapie (primär systemisch und adjuvant) getrennt. Hierbei fanden wir in der PST für die Dreifachkombination FAC/FEC gegenüber AC/EC und ET nur einen Vorteil im signifikant späteren Auftreten von Fernmetastasen. Die Überlebenszeiten waren ebenfalls verlängert. Jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant.

In der gesamten Chemotherapie verglichen wir die anthrazyklinbasierten Therapien (AC/EC/FAC/FEC) mit Kombinationen der Anthrazykline mit Taxanen (ET), methotrexatbasierten Zyklen (E-CMF) und der Dreifachkombination (E-CMF+T). Reine anthrazyklinbasierte Therapien boten die längsten metastasenfreien Intervalle, während nach anthrazyklinbasierten Therapien mit Taxanen die längsten rezidivfreien Intervalle zu beobachten waren. Das Gesamtüberleben war wiederum

bei der Kombination von Anthrazyklinen mit Methotrexat am günstigsten. Die genannten Unterschiede zwischen den Kombinationen waren jedoch in allen Fällen sehr gering und nicht signifikant. Die Überlebensvorteile, die beim Einsatz taxanhaltiger Verbindungen in der Therapie anderer invasiver Brustkrebsformen festgestellt wurden, ließen sich in unserer Untersuchung nicht nachvollziehen.

Seit den 70'er Jahren werden von der überwiegenden Mehrheit der Institute nahezu ausschließlich anthrazyklinbasierte Schemata eingesetzt (Low et al. 2004, Macquart-Moulin et al. 2000, Maloisel et al. 1990, Noguchi et al. 1988, Ozmen et al. 2003, Panades et al. 2005, Schafer et al. 1987, Somlo et al. 2004, Viens et al. 1999, Wiseman et al. 1982, Amparo et al. 2000, Attia-Sobol et al. 1993, Baldini et al. 2004, Bertucci et al. 2005, Buzdar et al. 1981, Brun et al. 1988, Cagnoni et al. 1998, Arthur et al. 1999, Chevallier et al. 1987b, De Boer et al. 2000a, Fields et al. 1989b, Bonnefoi et al. 2003, Tai et al. 2005, Thomas et al. 1995, Adkins et al. 1999, Harris et al. 2003, Liao et al. 2000, Liauw et al. 2004, Hennessy et al. 2006). Während die absolute Anzahl der Zyklen in dieser Studie keinen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenszeiten zu haben scheint, konnte die totale verabreichte Doxorubicindosis als signifikanter positiver Prognosefaktor für das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben identifiziert werden (Attia-Sobol et al. 1993).

Wenn sich unter der initialen Chemotherapie nur eine unzureichende Remission einstellte, wurde auf andere nicht kreuzreaktive Zytostatika wie Taxane (z.B.: Paclitaxel, Docetaxel), Vinca-Alkaloide (z.B.: Vindesin, Vinorelbin), Antibiotika (z.B.: Mitomycin-C) oder Zytostatika der neuen Generation Gemcitabin (Gemzar®) zurückgegriffen. In den wenigen randomisierten Therapiestudien zur Zytostatikatherapie, die speziell das IBC untersuchten, konnten geringe Vorteile für die Hinzunahme von Taxanen in anthrazyklinbasierte Schemata ermittelt werden. Die Tumoroperabilität konnte verbessert und eine pathologische Komplettremission signifikant häufiger erreicht werden, während krankheitsfreies- und Gesamtüberleben nicht verlängert waren (Cristofanilli et al. 2001, Hennessy et al. 2006). Eine andere große Untersuchung mit 107 Patientinnen konnte unseren Ergebnissen entsprechend keine Prognoseunterschiede unter den angewandten Schemata finden (Harris et al. 2003). Die intraarterielle Infusion von Adriamycin, Mitomycin C und (5)-Fluorouracil zeigte in einer japanischen Studie gegenüber der herkömmlichen intravenösen Infusion von Adriamycin erstaunliche Ergebnisse; dort wurde bei 28 Patientinnen ein medianes Überleben von 111 Monaten und eine 10-

Jahresüberlebensrate von 47% erreicht (Noguchi et al. 1988). Diese Ergebnisse konnten bisher nicht wiederholt werden

Adjuvante Hochdosischemotherapie

Eine Dosisintensivierung kann durch Erhöhung der Einzeldosis oder durch Verkürzung der Therapieintervalle erreicht werden. Die auftretende hämatologische Toxizität wird über die Gabe von Wachstumsfaktoren, insbesondere G-CSF (=Granulocyte Colony Stimulating Factor) gesenkt. Hierdurch kann der nächste Chemotherapiezyklus früher appliziert werden. Am häufigsten findet die myeloablative Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Übertragung autologer peripherer Blutstammzellen Anwendung.

Nur 9,3% unserer Patientinnen wurden in Hochdosischemotherapieprotokolle eingeschlossen. In dieser Gruppe traten keine Lokalrezidive auf. Fernmetastasen entstanden seltener und später. Auch das Gesamtüberleben war in dieser Gruppe verlängert. Sämtliche Unterschiede waren gegenüber konventionellen Chemotherapien mit Anthrazyklinen zwar deutlich erkennbar, im Log Rank-Test jedoch nicht signifikant. Dies könnte zum einen an der geringen Patientinnenzahl unserer Untersuchung liegen (5 versus 49). Zum anderen sollte beachtet werden, dass nur jüngere Patientinnen im guten Allgemeinzustand und frühen Krankheitsstadium eine solche Chemotherapietoxizität überhaupt tolerieren können. Solche Frauen hatten deshalb von vornherein eine bessere Gesamtprognose.

In einigen randomisierten Therapiestudien konnte der positive Nutzen einer Hochdosischemotherapie nachgewiesen werden. Klinische und pathologische Komplettremissionen des Tumors waren bei 80% bzw. 33% zu finden und damit signifikant häufiger als unter konventioneller Chemotherapie. Die krankheitsfreien- und Gesamtüberlebensraten waren gegenüber konventionellen Anthrazyklindosen signifikant verlängert (5-Jahresüberlebensrate: 50% gegenüber 18% und Fünfjahresrate des krankheitsfreien Überlebens 28% versus 15%) (Panades et al. 2005, Cagnoni et al. 1998, Bertucci et al. 2004, Viens et al. 1998). Diesem Ergebnis widersprechen einige Studien, die keine Überlebensvorteile gegenüber Standardtherapien mit CMF oder ähnlichem erkannten (Adkins et al. 1999, Kahlert et al. 2003, Macquart-Moulin et al. 2000). Die nicht zu vernachlässigende Toxizität verbunden mit einer erhöhten Morbidität schränkt bei ähnlichem Behandlungserfolg laut Ansicht dieser Autoren die Verwendungsmöglichkeiten beim IBC ein. Die

Hochdosischemotherapie ist infolge dessen bislang kein Bestandteil der St. Galler Therapieempfehlungen geworden und wird nur in Einzelfällen eingesetzt (Kahlert et al. 2003, Gonzalez-Angulo et al. 2005, Somlo et al. 2004). Der positive Nutzen intensiverer Chemotherapieschemata sollte weiter untersucht werden.

8 . 4 . 2 Lokale Therapie

Die lokale Therapie des inflammatorischen Mammakarzinoms durch Operation und Bestrahlung ist wichtiger und unumstrittener Bestandteil des Multimodalitätenprinzips.

Prinzipiell kann die Strahlentherapie eines Brustkrebses vor, simultan, interponiert (Sandwichtherapie) oder nach Chemotherapie durchgeführt werden. In unserer Untersuchung erhielten insgesamt mehr als drei Viertel der Patientinnen eine Strahlentherapie.

Präoperative Bestrahlungstherapie

Präoperativ wurde bei uns in sechs Fällen wegen minimalen Tumoransprechens auf PST bestrahlt, um die Brust in einen ausreichend operierbaren Zustand zu bringen. Dies gelang auch bei zwei der sechs Patientinnen mit Erreichen einer klinisch partiellen Rückbildung. In der Literatur wurden bei zwei Autoren aus dem gleichem Grunde präoperative Strahlentherapien durchgeführt. Dort gelangen bei 12-14% klinische sowie pathologische Komplettremissionen und bei 71-85% partielle Remissionen. Bei 3-14% traten keine Veränderungen oder Tumorprogressionen auf (Liau et al. 2004, Brun et al. 1988). Eine bei den gleichen Autoren durchgeführte Primärbehandlung des IBC durch Strahlentherapie ohne PST führte hingegen nur bei 8% zur kompletten Remission, bei 88% zur partiellen Remission und bei 4% zu keiner Veränderung. Hier könnte die Vorbehandlung des Tumors mit Zytostatika zu einer Strahlensensibilisierung geführt haben, die sich in höheren Ansprechraten der Radiatio niederschlägt. In einer Studie von Harris wurde gezeigt, dass Frauen, die vor einer Mastektomie die bestmögliche klinische Tumorrückbildung aufwiesen, eine bessere Prognose hatten. Diese Rückbildung sollte bei inadäquatem Ansprechen auf PST auch mit Radiatio erreicht werden (Harris et al. 2003).

Die Ursachen für die kurzen Überlebenszeiten unserer Patientinnen (6,8 bis 19,9 Monate), die nach PST und Bestrahlung keine Operation erhielten, liegen in deren weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die Lokaltherapie, die ausschließlich eine Bestrahlung vorsah, war bei uns nicht Bestandteil geplanter Therapieverfahren. Sie stellte stets die ultima ratio dar. Einige Studien untersuchten randomisiert die Therapiemodalitäten Operation mit Nachbestrahlung gegenüber alleiniger Strahlentherapie. Unter aggressiver Radiotherapie mit 1,8 bis 2,0 Gy/d oder Hyperfraktionierung waren dort gleich gute lokale Befunde wie nach Operation und Nachbestrahlung zu beobachten (Thomas et al. 1995, Barker et al. 1980). Für die meisten Autoren ist die Mastektomie obligatorischer Bestandteil der Multimodalitätentherapie (Brun et al. 1988, Buzdar et al. 1995, Fields et al. 1989b, Perez et al. 1994, Singletary 1999, Schafer et al. 1987). Arthur und Chu fordern hingegen nach einer PST mit kompletter Tumorremission eine aggressive Strahlentherapie, durch die auf eine Mastektomie verzichtet werden könnte (Arthur et al. 1999, Chu et al. 1980). De Boer und Mitarbeiter konnten für ausschließlich bestrahlte gegenüber operierten und nachbestrahlten Frauen ähnlich lange krankheitsfreie- und Gesamtüberlebensintervalle demonstrieren (de Boer et al. 2000b).

Operative Therapie

Auch nach sehr gutem klinischem Ansprechen auf die PST bleibt die Indikation zur operativen Sanierung bestehen. Etwa drei bis vier Wochen nach Abschluss der Induktionschemotherapie sollten die chirurgischen Maßnahmen erfolgen. Die Knochenmarkfunktion nach Chemotherapie hat sich zu diesem Zeitpunkt in nahezu allen Fällen soweit erholt, dass unter perioperativem Antibiotikashutz nicht mit einer erhöhten Rate an Infektionen oder Wundheilungsstörungen gerechnet werden muss (Bauerfeind et al. 2003). Verfahren der Wahl ist die modifizierte radikale Mastektomie. In unserer Untersuchung wurden 96,1% der Operationen auf diese Weise durchgeführt, während andere Verfahren nur in Einzelfällen angewendet wurden. Die meisten internationalen Institute folgten den Empfehlungen zur modifiziert radikalen Operation mit Axilladisektion, so dass diese Operation bei 94% bis 100% durchgeführt wurde (Adkins et al. 1999, Schafer et al. 1987, Somlo et al. 2004, Harris et al. 2003).

Eine organerhaltende Operation im Sinne einer BET erscheint bei dem früher als inoperabel geltenden Mammakarzinom onkologisch nicht sinnvoll (Harris 1991, Kell und Morrow 2005). Nur im primär metastasierten Zustand können Frauen unter Berücksichtigung ihrer Gesamtprognose brusterhaltend operiert werden.

Die hoch signifikant längeren Überlebenszeiten unserer operierten Patientinnen gegenüber den nicht operierten, haben drei Hauptursachen; Die Operation des Tumors wurde erstens nur bei solchen Frauen durchgeführt, die eine geringe Komorbidität bei ausreichendem Allgemeinzustand aufwiesen. Der Krankheitsverlauf war bei diesen Frauen weniger weit fortgeschritten als bei anderen. Zweitens wurden nur solche Frauen operiert, bei denen es unter einer Chemo- oder Radiotherapie zur Tumorrückbildung kam. Bei diesen lag offenbar eine weniger aggressive Tumorbilogie vor, sodass von vornherein eine bessere Prognose bestand. Zum dritten führt die Operation zu einer deutlichen Zytoreduktion, die eine letztlich lebensbegrenzende lymphogene und hämatogene Aussaat verzögert. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurden in der Literatur bei operierten Frauen ebenfalls signifikant längere krankheitsfreie- und Gesamtüberlebenszeiten beschrieben (Chevallier et al. 1987b, Panades et al. 2005, Perez et al. 1994). Wie auch andere Autoren, konnten wir die operative Therapie als positiven Prognosefaktor für fernmetastasenfreies- und Gesamtüberleben identifizieren (Chevallier et al. 1987b, Perez et al. 1994, Fields et al. 1989b).

Die positive prognostische Bedeutung tumorfreier Resektionsränder konnten wir anhand des signifikant späteren Auftretens von Lokalrezidiven nachweisen. Ohne vollständige Resektion kommt es wegen verbliebener Tumorreste deutlich schneller zum lokalen Voranschreiten der Erkrankung, was sich jedoch aufgrund unserer geringen Patientenzahl nicht signifikant auf das Überleben auswirkte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch zwei weitere Autoren. Dort wiesen R1-resezierte Frauen signifikant kürzere lokalrezidiv- und fernmetastasenfreie- sowie kürzere Gesamtüberlebenszeiten gegenüber R0-Resezierten auf (Chin et al. 2000, Curcio et al. 1999). Eine aggressive Operation zum Erreichen negativer Schnittränder erscheint aus diesem Grund gerechtfertigt.

Die Mastektomie beim IBC wird gemäß den Leitlinien durch eine axilläre Lymphonodektomie der Lymphknotenstationen der Level I und II ergänzt. Bei makroskopisch erkenn- oder tastbaren Lymphknoten des Levels II müssen auch Lymphknoten des Levels III reseziert und histologisch untersucht werden. In unserer

Patientengruppe wurden Axilladissektionen bei 86% der operierten Patientinnen durchgeführt. Älteren Frauen mit höherem Operationsrisiko wurde bei klinisch freier Axilla eine Lymphonodektomie, die für die meisten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Mammakarzinomchirurgie verantwortlich ist, erspart. Häufig kommt es zu Bewegungseinschränkungen, Schulterschmerzen, Schulterschwäche und vor allem zu Armlymphödemen (Eiermann et al. 2003). Eine Dissektion der Achselhöhle erscheint bei Vorliegen eines Konglomerattumors im fortgeschrittenen lokalen Stadium sinnlos und nicht mehr praktikabel (Feige et al. 2001). Die Sentinellymphknotenbiopsie wurde nur bei einer unserer Patientinnen durchgeführt. Dieses Verfahren findet bisher in der Behandlung des IBC keine flächendeckende Anwendung (Eiermann et al. 2003, Kell und Morrow 2005).

Die notwendige Entfernung der gesamten Brust bei der Mastektomie führt zu einer Verunstaltung des charakteristischen weiblichen Erscheinungsbildes. Für viele Frauen bedeutet dies, zusätzlich zur körperlichen Beeinträchtigung durch die Erkrankung selbst, eine schwere psychische Belastung. Der primäre oder sekundäre Wiederaufbau der Brust, wie er bei anderen invasiven Karzinomformen in einigen Fällen durchgeführt wird, wurde bisher für das entzündliche Karzinom nicht empfohlen (Eiermann et al. 2003, Feige et al. 2001). Vier Patientinnen unserer Untersuchung erhielten dennoch einen primären Wiederaufbau der Brust durch autologe Rekonstruktion mittels TRAM-Lappen. Ihre rezidiv- und metastasenfreien Intervalle sowie die Gesamtüberlebenszeiten unterschieden sich nicht von denen der anderen Frauen. Dieses Ergebnis wurde von Chin und Mitarbeitern bestätigt. Dort erhielten 78,3% einen TRAM- und 8,7% einen Latissimus dorsi-Schwenklappen. Prothetische Implantate wurden bei 13% eingesetzt. Für die primäre Rekonstruktion ergaben sich gegenüber der nach sechs Monaten durchgeführten sekundären keine signifikanten Überlebensunterschiede (Chin et al. 2000). Rekonstruierende Operationsverfahren sollten dennoch aufgrund der besseren Gesamtprognose nur nach R0-Resektion durchgeführt werden.

Postoperative Strahlentherapie

Die postoperative Strahlentherapie dient hauptsächlich der Sicherung der lokalen Tumorkontrolle nach modifiziert radikaler Mastektomie. Neben den selteneren regionären sollen vor allem die lokalen Thoraxwandrezidive, die eine schwerwiegende physische wie auch psychische Belastung für die Patientinnen

darstellen, verhindert werden. Weiteres Ziel der Radiotherapie ist die Erhöhung der Überlebensrate durch Vermeidung sekundärer Fernmetastasen, die aus lokoregionären Rezidiven hervorgehen.

Wegen der stark erhöhten Rate an Lokalrezidiven sollte beim IBC innerhalb von acht Wochen postoperativ im Rahmen der Sandwichmethode mit einer Bestrahlung begonnen werden.

Die Bestrahlungsmodalitäten unserer Patientinnen blieben bezüglich Art, Dauer und Dosierung im Studienzeitraum unverändert. Sie orientierten sich am Standardschema für lokal fortgeschrittene Mammakarzinome und entsprechen denen der meisten Studien zum IBC (Low et al. 2004, Liauw et al. 2004, Maloysel et al. 1990, Liao et al. 2000, Schafer et al. 1987, Adkins et al. 1999, Attia-Sobol et al. 1993, Buzdar et al. 1981, Barker et al. 1980, Fields et al. 1989a, Chevallier et al. 1987b, Wiseman et al. 1982, Ardavanis et al. 2006). Vorteile einer postoperativen Strahlentherapie konnten wir am signifikant selteneren Auftreten lokoregionärer Rezidive erkennen. Das lokalrezidivfreie Intervall war hingegen nicht verlängert. Ebenso zeigten sich keine Vorteile für das metastasenfreie- und das Gesamtüberleben. Diese Aussagen galten für R0- und für R+ resezierte Patientinnen gleichermaßen. In der Literatur konnte der Vorteil der Bestrahlungstherapie von vielen Autoren eindeutig nachgewiesen werden. Sie ist deshalb obligatorischer Bestandteil der Mehrmodalitätentherapie (Perez et al. 1994, Schafer et al. 1987, Smoot et al. 2006, Untch et al. 2003).

Die Nebenwirkungen der Radiotherapie des IBC entsprechen denen, die auch bei der Therapie anderer lokal fortgeschrittener Mammakarzinome auftreten. Hierbei sollte jedoch die dem IBC typische entzündliche und hautschädigende Komponente mitberücksichtigt werden.

Der synergistische Effekt einer simultanen Radiochemotherapie wurde für das IBC bisher nicht untersucht. Bei anderen invasiven Karzinomen konnten damit deutliche Vorteile bei günstigem Nebenwirkungsspektrum nachgewiesen werden (Untch et al. 2003, Gerber et al. 1999).

8 . 4 . 3 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie ist unverzichtbarer Bestandteil der multimodalen Therapie. Aktuell bestehen in der adjuvanten Behandlungssituation des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms drei Optionen: In der Prämenopause GnRH-Analoga und andere Formen der Ovarsuppression, in Prä- und Postmenopause Tamoxifen und in der Postmenopause Tamoxifen und Aromataseinhibitoren.

30% unserer prämenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientinnen wurden den Leitlinien entsprechend mit GnRH-Analoga temporär ovarsupprimiert und 10% endgültig ovariectomiert. Neben der sicheren Therapieoption mit Ovariectomie besteht durch die Verfügbarkeit von GnRH-Agonisten wie Goserelin (Zoladex®), Leuprorelin, Buserelin oder Triptorelin die Möglichkeit einer zeitlich begrenzten Suppression der Ovarialfunktion. Das Wiedereinsetzen der Menstruation nach mehr als zwei Jahren hat keine Nachteile für den Krankheitsverlauf (Janni et al. 2005). Die Ovarsuppression prämenopausaler Frauen wurde von den meisten Autoren chirurgisch oder durch Bestrahlung vorgenommen, während GnRH-Analoga bisher keine Verwendung fanden (Maloisel et al. 1990, Noguchi et al. 1988, Brun et al. 1988). Ob sich die bislang positiven Ergebnisse der zeitlich begrenzten Hormonsupprimierung bei anderen invasiven Mammakarzinomen auf Frauen mit IBC übertragen lassen, müssen weitere Untersuchungen erst zeigen.

Postmenopausale Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom sollten nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie obligat über fünf Jahre Tamoxifen 20 mg/d oder einen Aromatasehemmer erhalten. Diese für alle invasiven und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinome geltende Empfehlung findet auch beim IBC Anwendung. So behandelte die überwiegende Mehrheit der internationalen Studiengruppen die hormonrezeptorpositiven Frauen über zwei bis fünf Jahre mit Tamoxifen 20 bis 40 mg/d (Adkins et al. 1999, Attia-Sobol et al. 1993, Cagnoni et al. 1998, De Boer et al. 2000a, Harris et al. 2003, Hennessy et al. 2006, Maloisel et al. 1990, Low et al. 2004, Ozmen et al. 2003, Somlo et al. 2004, Viens et al. 1999, Thomas et al. 1995, Smoot et al. 2006). Noguchi und Mitarbeiter führten vor der medikamentösen Therapie sogar eine Adrenalectomie zur sicheren und dauerhaften Reduktion des Östrogenspiegels durch (Noguchi et al. 1988).

In unserer Gruppe der postmenopausalen Frauen erhielten 61,5% Tamoxifen und 19,2% Aromatasehemmer. Die endokrin therapierten Frauen zeigten gegenüber

denen ohne endokrine Therapie verlängerte metastasenfreie- und Gesamtüberlebensintervalle. Diesen positiven Effekt beobachteten auch die oben genannten Autoren.

Auch der Teil unserer Patientinnen, der wegen negativer Hormonrezeptoren definitionsgemäß keinen Nutzen von einer endokrinen Therapie erwarten dürfte, zeigte verlängerte rezidiv-, metastasenfreie- und Gesamtüberlebensintervalle. Diesen unerwarteten Effekt konnten mehrere Autoren bestätigen, die unabhängig vom Hormonrezeptorstatus Tamoxifen gaben (Adkins et al. 1999, Bonnefoi et al. 2003, Brooks et al. 1998). Den eindeutig positiven Nutzen der endokrinen Therapie konnten wir deshalb sowohl bei hormonrezeptorpositiven als auch -negativen Frauen belegen.

Der Einsatz von Aromatasehemmern anstatt oder in Sequenz zu Tamoxifen wird derzeit diskutiert. In unserer Untersuchung zeigten Frauen unter Tamoxifentherapie seltener und signifikant später Lokalrezidive als unter Aromatasehemmern. Fernmetastasen waren ebenfalls seltener und die Zeit bis zum Auftreten länger. Die Gesamtüberlebenszeit war verlängert. Auch bei der endokrinen Therapie müssen die typischen Nebenwirkungen, die unter Tamoxifen (Blutungsstörungen, thromboembolische Ereignisse) und Aromatasehemmern (Reduktion der Knochendichte und Zunahme von Muskel- und Gelenkbeschwerden) auftreten, gegeneinander abgewogen und im Kontext der Gesamtsituation der Patientin berücksichtigt werden (Janni et al. 2005, Kahlert et al. 2003).

8 . 4 . 4 Gesamtbetrachtung der Therapiemodalitäten

Die aktuellen Therapierichtlinien für das IBC empfehlen multimodale Behandlungsstrategien mit Polychemotherapie, Operation, Bestrahlung und endokriner Therapie. Nahezu zwei Drittel unserer Patientinnen wurden mit drei Modalitäten (Chemotherapie, Operation, Radiatio) behandelt. Davon erhielten wiederum zwei Drittel bei positivem Rezeptorstatus eine endokrine Therapie. Patientinnen nach Dreimodalitätentherapie lebten nicht signifikant länger als die mit weniger Modalitäten Behandelten. Erst unter Hinzunahme der endokrinen Therapie konnten sowohl bei positiven als auch bei negativen Hormonrezeptoren signifikante Unterschiede zu allen anderen Therapiemodalitäten ermittelt werden. Während sich für das Auftreten von Lokalrezidiven kein Unterschied ergab, traten Tochtergeschwülste in der Gruppe

mit Viermodalitätentherapie signifikant später auf. Das Gesamtüberleben war hoch signifikant länger.

Die in der Literatur für die multimodale Therapie mit PST und adjuvanter Chemotherapie, Operation und Bestrahlung sowie Hormontherapie ermittelten Ergebnisse werden in den Tabellen 15 und 16 im Vergleich zu unseren eigenen Ergebnissen dargestellt.

Tabelle 15: Gesamtüberleben nach multimodaler Therapie

	Medianes Überleben (Monate)	3 JÜR (%)	4 JÜR (%)	5 JÜR (%)	10 JÜR (%)
Literatur	23-70	30-70	52-75	19-55	20-32
Eigene Ergebnisse	31,3	48,5	39,1	34,8	9,7

Dargestellt sind die Ergebnisse der eigenen Untersuchung im Vergleich mit denen der unten genannten Autoren

Quellen: (Arthur et al. 1999, Attia-Sobol et al. 1993, Amparo et al. 2000, Brooks et al. 1998, Brun et al. 1988, Adkins et al. 1999, Bertucci et al. 2005, Baldini et al. 2004, De Boer et al. 2000a, Cristofanilli et al. 2001, Curcio et al. 1999, Chin et al. 2000, Harris et al. 2003, Schafer et al. 1987, Somlo et al. 2004, Liao et al. 2000, Viens et al. 1999, Liao et al. 2004, Hennessy et al. 2006, Thomas et al. 1995, Low et al. 2004, Maloysel et al. 1990, Ozmen et al. 2003, Panades et al. 2005, Perez et al. 1994, Fields et al. 1989b, Chevallier et al. 1987b, Sawaki et al. 2006)

Sowohl das mediane Überleben, als auch die 3-JÜR und 5-JÜR entsprechen den Ergebnissen der anderen Autoren. Die 4-JÜR bildete in einigen Studien den Zensurpunkt. Unsere 10 Jahreslangzeituntersuchungen zeigen deutlich schlechtere Resultate als die in Literaturangaben.

Tabelle 16: Lokale Tumorzidive und Fernmetastasierung nach multimodaler Therapie

	Lokalrezidive			Fernmetastasierung	
	Medianes Intervall (Monate)	5 Jahresrate (%)	10 Jahresrate (%)	Medianes Intervall (Monate)	5 Jahresrate (%)
Literatur	39-47	21-27	33	12-19	47-57
Eigene Ergebnisse	30,4	48	Nicht erreicht	24,9	52

Quellen: siehe Tabelle 15

Lokalrezidive entwickelten sich in unserer Patientengruppe bereits nach kürzerer Zeit und traten insgesamt häufiger auf. Die 5 Jahresrate beträgt nahezu das Doppelte. Das Intervall bis zur Manifestation von Fernmetastasen entsprach den

Literaturangaben. Filiae traten jedoch in unserer Untersuchung häufiger auf.

Die Mehrzahl der internationalen Publikationen konnte die Überlegenheit der Multimodalitätentherapie gegenüber anderen, durchaus interessanten Therapieansätzen, beweisen. Einzelne Studien erreichten ohne Radiotherapie eine 5-JÜR von über 50% (Zylberberg et al. 1982, Noguchi et al. 1988, Israel et al. 1986). In der Studie von Thomas und Mitarbeitern wurden Mastektomien nur im Falle einer Krankheitsprogression durchgeführt. Damit konnte eine 5 JÜR von 50% erreicht werden (Thomas et al. 1995).

Ein Vergleich unserer Ergebnisse einzelner Therapiemodalitäten mit denen aus Publikationen, die gezielt einzelne Therapiemodalitäten oder -kombinationen untersuchten, erscheint nicht sinnvoll. Während einige Autoren Patientinnen gezielt in Gruppen mit oder ohne Mastektomie, adjuvante Chemotherapie oder Bestrahlung einteilten, erhielten in unserer Untersuchung nur Frauen aus Gründen des Alters, Krankheitsstadiums und einer Krankheitsprogression nicht die vollständige Drei- bzw. Viermodalitätentherapie.

Die gesamte Überlebensrate von 28,7% berücksichtigt alle Frauen unserer Untersuchung. Darin sind auch diejenigen eingeschlossen, die wegen Komorbidität (eingeschränkter Herz-, Lungen- Leber- und Nierenfunktion) nur eingeschränkt therapiefähig waren.

8 . 5 Nachsorge und palliative Therapie

Unsere Patientinnen wurden nach Abschluss der Therapie in regelmäßigen Abständen klinisch und bildgebend untersucht. Neben den apparativen Verfahren mit Mammographie, Sonographie und laborchemischen Untersuchungen, wurde vor allem auf Anamnese und klinische Untersuchung Wert gelegt. Die Durchführung aufwendiger Diagnostikmaßnahmen kann zwar in einigen Fällen zum früheren Erkennen eines Krankheitsprogresses führen, ändert jedoch an der Gesamtprognose der Patientinnen nichts. Zudem werden sie durch häufig vorkommende falsch positive Befunde in der Bildgebung unnötig verunsichert. Negative Befunde aus Mammographie und Schichtbildaufnahmen vermitteln allerdings auch ein falsches Sicherheitsgefühl (Sauer et al. 2003).

Die unterschiedlichen Manifestationen eines Krankheitsprogresses und deren Therapie betrachteten wir separat für lokale Tumorrezidive und Fernmetastasen.

Lokalrezidive

Als Lokalrezidiv bezeichnet man das erneute Auftreten der Tumorerkrankung nach Mastektomie im Bereich der Brustwand oder Operationsnarbe. Regionäre Rezidive äußern sich als erneuter Befall ipsilateraler Lymphknoten entlang der axillären, infra- und supraklavikulären, bzw. entlang der A. mammaria-Lymphabflusswege. Die Neigung zu lokaler Rezidivierung ist ein wichtiges Charakteristikum des IBC. Ausgangspunkt sind meist die nie vollständig resezierbaren tumorinfiltrierten subkutanen Lymphgefäße. Durch die Lokalrezidive kommt es durch Blutungen, Schmerzen und Entzündungen zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität.

Tumorezidive nach Mastektomie sollten nach Möglichkeit operativ im Gesunden entfernt werden. In einzelnen Fällen muss hierbei auch die ventrale Brustwandmuskulatur reseziert werden. Anschließend kann eine erneute Bestrahlung des Operationsgebietes erfolgen. Nicht mehr operativ entfernbare lokoregionäre Rezidive und flache intrakutane Metastasen können palliativ bestrahlt werden. Zusätzlich können lokal wirksame Zytostatika wie Miltefosin (Miltex®) aufgetragen werden (Bubb et al. 2003).

Erwartungsgemäß boten sich aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe und der Zahl der beteiligten Institute verschiedene Therapieoptionen an. Die Tumorezidive wurden etwa zu gleichen Teilen lokal (chirurgisch, strahlentherapeutisch, topisch zytostatisch) und systemisch behandelt. Zudem wurde bei lokaler Rezidivierung unter laufender endokriner Therapie mit Tamoxifen auf Aromataseinhibitoren umgestellt. Die mediane Überlebenszeit nach Entdeckung lag in unserer Untersuchung bei 16,6 Monaten. Diese Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen aus einer Studie von Attia-Sobol mit 16,9 Monaten (Attia-Sobol et al. 1993). Harris und Mitarbeiter konnten ein medianes Überleben von 27,6 Monaten nach Auftreten lokaler Rezidive ermitteln (Harris et al. 2003). Eine einzige Patientin unserer Untersuchung lebte mit Lokalrezidiven $8\frac{3}{4}$ Jahre. Die von uns ermittelte 5-JÜR nach Auftreten von Tumorezidiven (7,1%) ist deutlich geringer als die Überlebensraten bei anderen invasiven Mammakarzinomen (45%) (Sauer et al. 2003). Das IBC hat anscheinend auch im Stadium der lokalen Progression eine aggressivere Tumorbilogie als andere lokal rezidierte invasive Mammakarzinome. Die Überlebenszeiten unserer Patientinnen, die Lokalrezidive entwickelten, unterschieden sich kaum von denen der Frauen ohne Lokalrezidive. Das Auftreten

hatte demnach keine Auswirkungen auf die Gesamtprognose und scheint deshalb kein Index für das Vorliegen einer maligneren Form des IBC zu sein.

Fernmetastasen

Der frühzeitige systemische Progress ist charakteristisch für das IBC. Hämatogen gestreute Filiae finden sich vor allem in Lunge (M1_{PUL}), Skelettsystem (M1_{OSS}) (Wirbelsäule häufiger als Becken, Rippen und lange Röhrenknochen), Leber (M1_{HEP}), und Gehirn (M1_{BRA}) seltener im Knochenmark (M1_{MAR}), Pleura (M1_{PLE}), Peritoneum (M1_{PER}) und Nebenniere (M1_{ADR}). Die Lokalisationen der Fernmetastasen lagen in unserer Patientengruppe ähnlich wie in Vergleichsgruppen anderer Studien (Attia-Sobol et al. 1993, De Boer et al. 2000a, Chevallier et al. 1987b, Somlo et al. 2004, Thomas et al. 1995). Filiae im Viszerum traten tendenziell früher auf als im Gehirn oder Skelettsystem. Die Rate an Hirnmetastasen soll beim IBC höher als bei anderen invasiven Brustkrebsformen sein. Bei 10,3% unserer Patientinnen manifestierten sich Tochtergeschwülste erstmalig im ZNS. Bei weiteren 10,3% wurde das ZNS im folgenden Krankheitsverlauf befallen. Die Literaturangaben zum ZNS-Befall variieren von 2-23% (Attia-Sobol et al. 1993, Amparo et al. 2000, Ozmen et al. 2003, Somlo et al. 2004, Thomas et al. 1995). Die Rate der ZNS-Beteiligung soll bei den unter 50 jährigen 40% betragen (Buzdar et al. 1995). Dieses Ergebnis konnten wir nicht bestätigen.

Das metastasierte Mammakarzinom muss trotz aller positiven Entwicklungen weiterhin als nicht heilbare Erkrankung angesehen werden. Eine palliative Therapie hat deshalb auf die Lebensqualität der Patientin besondere Rücksicht zu nehmen. Die Behandlung sollte dem einzelnen Krankheitsverlauf angepasst und möglichst individualisiert durchgeführt werden. Neben einer langfristigen Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit muss die Linderung tumorbedingter Beschwerden oberstes Ziel der Behandlung sein.

Bei Patientinnen mit symptomatischen Fernmetastasen stellt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand und Organfunktion die Chemotherapie die primäre Therapie dar (Heinemann et al. 2003). Primär mit Anthrazyklinen behandelte Frauen sollten in palliativer Situation auf nicht kreuzresistente taxanhaltige Chemotherapieregime umgestellt werden. Ob eine Mono- oder eine Polychemotherapie zum Einsatz kommt, muss angesichts der Progressionskinetik des Tumors individuell entschieden werden.

Die palliative Therapie wurde in unserer Untersuchung viszerale, ossäre, Haut- und ZNS-Metastasen getrennt analysiert. Als Second-line Therapie bei viszeralen Metastasen kamen überwiegend Taxane und neuere Zytostatika, v.a. Navelbine zum Einsatz. Bei Befall des Skelettsystems wurden systemische Chemo- und Bestrahlungstherapie kombiniert. Dabei fanden Taxane in Mono- oder als Polychemotherapie mit Bendamustin, Navelbine oder Gemcitabin Verwendung. Wenn der systemische Progress unter endokriner Langzeittherapie auftrat, wurde von Antiöstrogenen auf Aromatasehemmer umgestellt. Die bei zwei Frauen histologisch nachgewiesenen Hautmetastasen wurden in einem Fall mit topischen und im anderen Fall mit systemischen Zytostatika behandelt. Die Behandlung von Hirnmetastasen geschah überwiegend strahlen- und chemotherapeutisch.

In der uns vorliegenden Literatur fanden wir weder für die Behandlung von Lokalrezidiven noch für die palliative Therapie Empfehlungen. Die behandelnden Institute mussten sich daher an den Richtlinien für andere metastasierte invasive Karzinome orientieren.

Die mediane Überlebenszeit nach sekundärer Metastasierung betrug in unserer Untersuchung fünf Monate und war somit im Vergleich mit Literaturangaben von 16,9 Monaten gering (Attia-Sobol et al. 1993). Beim Vergleich unserer Patientengruppe mit anderen metastasierten invasiven Formen ergaben sich wie auch schon beim lokalen Tumorrezidiv deutlich kürzere Überlebensraten. Während keine unserer Patientinnen die Metastasierung fünf Jahre überlebte, beträgt bei anderen invasiven Formen die 5 Jahresüberlebensrate über 15% (Sauer et al. 2003). Neben den direkten Auswirkungen der Organmetastasen lag bei diesen Frauen offenbar auch eine aggressivere lebensbegrenzende Tumorbilogie vor. Wir konnten die dadurch verursachten Auswirkungen auch anhand der hoch signifikant kürzeren Überlebenszeiten gegenüber nicht metastasierten Krankheitsstadien belegen.

Seit über 20 Jahren konnte für diese metastasierte palliative Patientengruppe trotz der Einführung neuer Zytostatika und anderer Therapieoptionen keine entscheidende Prognoseverbesserung erzielt werden (Schlesinger-Raab et al. 2005). Deshalb sollte weiterhin nach optimalen palliativen Therapieprotokollen, die sich auf das IBC übertragen lassen, gesucht werden.

9 Schlussfolgerungen

Die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des inflammatorischen Mammakarzinoms in Ostthüringen erfolgte an allen beteiligten Instituten gemäß den gültigen Therapieempfehlungen für lokal fortgeschrittene Mammakarzinome. Hierunter konnten ähnliche, wenn auch kurzfristige Therapieerfolge wie in der internationalen Literatur erzielt werden.

Trotz aller Innovationen und Fortschritte in der Therapie des invasiven Mammakarzinoms in den letzten Jahren mit der Einführung multimodaler Behandlungsstrategien, dem Einsatz neuer Zytostatika oder der Verwendung moderner Antikörpertherapie bleibt das inflammatorische Mammakarzinom eine tödlich verlaufende Erkrankung. Bereits nach kurzer Zeit entwickeln mastektomierte Patientinnen lokale und regionäre Tumorrezidive. Häufig schreitet die Erkrankung auch systemisch voran und es treten Metastasen in Leber, Gehirn, Lunge und Skelettsystem auf.

Die Diagnosestellung durch ausführliche Anamneseerhebung, sorgfältige klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren mit Mammographie und Mammasonographie und die histologische Sicherung sind ausreichend für die Erkennung des entzündlichen Brustkrebses.

Patientinnen, die eine Vorbehandlung als Mastitis erfahren hatten und einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweisen, können mit einer günstigeren Prognose rechnen. Bei Auftreten eines Orangenhautphänomens, einer palpablen Tumormasse, Tumoremboli in kutanen Lymphbahnen und befallenen Lymphknoten haben die Frauen deutlich schlechtere Prognosen.

Die bei ausreichendem Allgemeinzustand durchgeführte anthrazyklinbasierte PST führt meist zu guter Tumorrückbildung. Bei ungenügendem Erfolg kann eine Bestrahlungstherapie angeschlossen werden, um die Operation in einer möglichst entzündungsarmen Brust durchzuführen. Die chirurgische Therapie muss als modifiziert radikale Mastektomie mit Axilladisektion erfolgen, da brusterhaltende Operationen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bisher keine gleichwertigen Ergebnisse liefern konnten. Eine primäre Rekonstruktion der Brust kann bei R0-Resektion entgegen früheren Empfehlungen durchaus erfolgen. Nach der Operation sollte sowohl bei R0 als auch bei R1-Resektion eine Nachbestrahlung der Mastektomienarbe, der Brustwand und der Axilla mit 50 bis 60 Gy erfolgen. Der

Effekt einer hyperfraktionierten und höherdosigen Bestrahlung, die gute lokale Kontrollraten ohne Mastektomie verspricht, ist bisher beim IBC nicht ausreichend untersucht worden. Sie kann deshalb nicht außerhalb von Studien empfohlen werden. Im Anschluss an die Radiotherapie muss eine adjuvante anthrazyklin- oder methotrexatbasierte Chemotherapie durchgeführt werden. Der Nutzen diverser Zytostatika der neuen Generation in der first-line Therapie konnte bisher nicht ausreichend bewiesen werden und sollte deshalb Gegenstand weiterer Untersuchungen werden. Ähnliches gilt für moderne Antikörperverfahren.

Die Nachbetreuung der Frauen mit IBC muss sich an anderen lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen orientieren. Bei Auftreten von lokalen Rezidiven kommen chirurgische, radiotherapeutische oder lokale zytostatische Maßnahmen in Frage. Die bei einem Großteil der Patientinnen auftretenden Fernmetastasen bedürfen trotz der geringen Lebenserwartung erneuter systemischer Chemotherapie. Hierbei sollten Taxane und neuere Zytostatika eingesetzt werden.

Unter optimaler Behandlung ist ein Langzeitüberleben einiger Frauen durchaus erreichbar und sollte deshalb neben Erhalt eines möglichst langen krankheitsfreien Überlebens wichtiges Therapieziel sein.

Oberstes Behandlungsziel muss aber die Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität für die Patientin in der Gesamtbetrachtung ihrer Krankheitssituation bleiben.

10 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abner A, Kaufman M, Pories S, Gauvin G, Poires S. 2001. Unusual presentations of malignancy. Case 1. Male inflammatory (?) breast cancer. *J Clin Oncol*, 19 (13):3288-3289.
- Adkins D, Brown R, Trinkaus K, Maziarz R, Luedke S, Freytes C, Needles B, Wienski D, Fracasso P, Pluard T, Moriconi W, Ryan T, Hoelzer K, Safdar S, Rearden T, Rodriguez G, Khoury H, Vij R, DiPersio J. 1999. Outcomes of high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in stage IIIB inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*, 17 (7):2006-2014.
- Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. 1999. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res*, 59 (20):5079-5084.
- Amparo RS, Angel CD, Ana LH, Antonio LC, Vicente MS, Carlos FM, Vicente GP. 2000. Inflammatory breast carcinoma: pathological or clinical entity? *Breast Cancer Res Treat*, 64 (3):269-273.
- Anderson WF, Chu KC, Chang S. 2003. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol*, 21 (12):2254-2259.
- Ardavanis A, Scorilas A, Tryfonopoulos D, Orphanos G, Missitzis I, Karamouzis M, Chrysochoou M, Sotiropoulou A, Arnogiannaki N, Ioannidis G, Pissakas G, Rigatos G. 2006. Multidisciplinary therapy of locally far-advanced or inflammatory breast cancer with fixed perioperative sequence of epirubicin, vinorelbine, and Fluorouracil chemotherapy, surgery, and radiotherapy: long-term results. *Oncologist*, 11 (6):563-573.
- Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK, Friedman RB, Wazer DE, Kachnic LA, Amir C, Bear HD, Hackney MH, Smith TJ, Lawrence W, Jr. 1999. Accelerated superfractionated radiotherapy for inflammatory breast carcinoma: complete response predicts outcome and allows for breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44 (2):289-296.
- Attia-Sobol J, Ferriere JP, Cure H, Kwiatkowski F, Achard JL, Verrelle P, Feillel V, De Latour M, Lafaye C, Deloche C, et al. 1993. Treatment results, survival and prognostic factors in 109 inflammatory breast cancers: univariate and multivariate analysis. *Eur J Cancer*, 29A (8):1081-1088.

- Baldini E, Gardin G, Evagelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R. 2004. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 5 (5):358-363.
- Barker JL, Nelson AJ, Montague ED. 1976. Inflammatory carcinoma of the breast. *Radiology*, 121 (1):173-176.
- Barker JL, Montague ED, Peters LJ. 1980. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. *Cancer*, 45 (4):625-629.
- Bauerfeind I, Von Bismarck F, Eiermann W, Harbeck N, von Koch F, Kuchenbauer F, Lebeau A, Raab G, Rutke S, Salat C, Untch M. 2003. Manual Mammakarzinome - Primär systemische Therapie. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, Charafe-Jauffret E, Cervera N, Tarpin C, Nguyen C, Xerri L, Houlgatte R, Jacquemier J, Viens P, Birnbaum D. 2005. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res*, 65 (6):2170-2178.
- Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, Charafe-Jauffret E, Nasser V, Loriod B, Camerlo J, Tagett R, Tarpin C, Houvenaeghel G, Nguyen C, Maraninchi D, Jacquemier J, Houlgatte R, Birnbaum D, Viens P. 2004. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res*, 64 (23):8558-8565.
- Bertz J, Hentschel S, Stabenow R, Giersiepen K, Kaatsch P, Stegmaier C, Haberland J, Katalinic A, Ziegler H. 2006. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. 5. überarbeitete, aktualisierte Aufl. Saarbrücken:
- Bieche I, Lerebours F, Tozlu S, Espie M, Marty M, Lidereau R. 2004. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res*, 10 (20):6789-6795.
- Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, Hamilton A, van de Vijver M, MacGrogan G, Shepherd L, Amaral N, Duval C, Drijckoningen R, Larsimont D, Piccart M. 2003. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann Oncol*, 14 (3):406-413.

- Brooks HL, Mandava N, Pizzi WF, Shah S. 1998. Inflammatory breast carcinoma: a community hospital experience. *J Am Coll Surg*, 186 (6):622-629.
- Brun B, Otmegzguine Y, Feuilhade F, Julien M, Lebourgeois JP, Calitchi E, Roucayrol AM, Ganem G, Huart J, Pierquin B. 1988. Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer*, 61 (6):1096-1103.
- Bubb C, Bauerfeind I, Baumeister R, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Gauwerky J, Höß C, Lindner H, Untch M, Vehling-Kaiser U, Würschmidt F, Wuttge-Hannig A. 2003. *Manual Mammakarzinome - Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs*. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Buzdar AU, Montague ED, Barker JL, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. 1981. Management of inflammatory carcinoma of breast with combined modality approach - an update. *Cancer*, 47 (11):2537-2542.
- Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, Frye DK, Wasaff B, Hortobagyi GN. 1995. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin N Am*, 4 (4):715-734.
- Cagnoni PJ, Nieto Y, Shpall EJ, Bearman SI, Baron AE, Ross M, Matthes S, Dunbar SE, Jones RB. 1998. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support as part of combined modality therapy in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*, 16 (5):1661-1668.
- Cariati M, Bennett-Britton TM, Pinder SE, Purushotham AD. 2005. "Inflammatory" breast cancer. *Surg Oncol*,
- Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. 1998a. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol*, 16 (12):3731-3735.
- Chang S, Alderfer JR, Asmar L, Buzdar AU. 2000. Inflammatory breast cancer survival: the role of obesity and menopausal status at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*, 64 (2):157-163.
- Chang S, Parker SL, Pham T, Buzdar AU, Hursting SD. 1998b. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer*, 82 (12):2366-2372.

- Chevallier B, Graic Y, Bastit P, Julien JP. 1987a. [Inflammatory cancer of the breast]. *Presse Med*, 16 (21):1045-1048.
- Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y. 1987b. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer*, 60 (4):897-902.
- Chin PL, Andersen JS, Somlo G, Chu DZ, Schwarz RE, Ellenhorn JD. 2000. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? *J Am Coll Surg*, 190 (3):304-309.
- Chu AM, Wood WC, Doucette JA. 1980. Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer*, 45 (11):2730-2737.
- Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobagyi GN. 2003. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist*, 8 (2):141-148.
- Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, Smith T, Wasaff B, Ibrahim N, Booser D, Rivera E, Murray JL, Valero V, Ueno N, Singletary ES, Hunt K, Strom E, McNeese M, Stelling C, Hortobagyi GN. 2001. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*, 92 (7):1775-1782.
- Curcio LD, Rupp E, Williams WL, Chu DZ, Clarke K, Odom-Maryon T, Ellenhorn JD, Somlo G, Wagman LD. 1999. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer--a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol*, 6 (3):249-254.
- De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, Walsh G, Ashley S, Smith IE. 2000a. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol*, 11 (9):1147-1153.
- de Boer RH, Saini A, Johnston SR, O'Brien ME, Ellis PA, Verrill MW, Prendiville JA, Walsh G, Ashley S, Smith IE. 2000b. Continuous infusional combination chemotherapy in inflammatory breast cancer: a phase II study. *Breast*, 9 (3):149-155.
- Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM. 1994. Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. *Radiology*, 190 (3):831-834.
- Eberbach C. 1995. Das inflammatorische Mammakarzinom : retrospektive Analyse von 70 Fällen 1979 - 1994 Berlin: Freie Universität Berlin.
- Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister R, de Waal J, Föger T, Funke I, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Plattner B, Raab G, Untch M. 2003. Manual

- Mammakarzinome - Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Ellis DL, Teitelbaum SL. 1974. Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definition. *Cancer*, 33 (4):1045-1047.
- Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Caffier H. 2001. Frauenheilkunde - Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie. völlig neu bearbeitete und erweiterte 2.te Aufl. München - Jena: Urban Fischer.
- Fields JN, Perez CA, Kuske RR, Fineberg BB, Bartlett N. 1989a. Inflammatory carcinoma of the breast: treatment results on 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17 (2):249-255.
- Fields JN, Kuske RR, Perez CA, Fineberg BB, Bartlett N. 1989b. Prognostic factors in inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis. *Cancer*, 63 (6):1225-1232.
- Gerber B, Semrau S, Sautter-Bühl ML, Hartmann KA, Fietkau R. 1999. Bestrahlung des Mammakarzinoms während der Primärbehandlung - Kein Konsens über optimalen Zeitpunkt der Radiatio. *Dtsch Arztebl*, 101 (44):2962-2968.
- Gonzalez-Angulo AM, Morandi P, Cristofanilli M. 2005. Inflammatory breast cancer and high-dose chemotherapy: back to the past. *J Clin Oncol*, 23 (16):3859-3860; author reply 3860-3852.
- Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, Valero V, Kau SW, Broglio K, Yamamura Y, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. 2004. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*, 10 (18 Pt 1):6215-6221.
- Grobien-Siemsen C. 1994. Behandlungsergebnisse bei Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom an der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 1980 - 1989 Hamburg: Universität Hamburg.
- Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. 2002. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology*, 223 (3):829-838.
- Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. 2005. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*, 97 (13):966-975.

- Harris EE, Schultz D, Bertsch H, Fox K, Glick J, Solin LJ. 2003. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55 (5):1200-1208.
- Harris JR. 1991. Breast diseases. 2.te Aufl. Philadelphia: Lippincott.
- Heinemann V, Bischoff J, Eiermann W, Gabiuss S, Harbeck N, Artmann A, Kahlert S, Raab G, Rauthe G, Sattler D, Sauer H, Untch M. 2003. Manual Mammakarzinome - Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Hennesy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Kau SW, Broglio K, Fornage B, Singletary SE, Sahin A, Buzdar AU, Valero V. 2006. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer*, 106 (5):1000-1006.
- Israel L, Breau JL, Morere JF. 1986. Two years of high-dose cyclophosphamide and 5-fluorouracil followed by surgery after 3 months for acute inflammatory breast carcinomas. A phase II study of 25 cases with a median follow-up of 35 months. *Cancer*, 57 (1):24-28.
- Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. 1992. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol*, 10 (6):1014-1024.
- Janni W, Gerber B, Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, Runnebaum I, Rack B, Friese K. 2005. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinomes. *Dtsch Arztebl*, 102 (41):2795-2904.
- Kaese K. 2003. Morphologische Charakterisierung des inflammatorischen Mammakarzinoms einschließlich DNA-Zytometrie sowie Verlaufsuntersuchung und Vorschlag eines histologischen Regressionsgradings nach neoadjuvanter Polychemotherapie
- Kahlert S, Bischoff J, Von Bismarck F, Eiermann W, Funke I, Gutschow K, Harbeck N, Heinemann V, Janni W, Oberlechner E, Petrides P, Raab G, Salat C, Sattler D, Sauer H, Sommer H, Untch M, Zemzoum I. 2003. Manual Mammakarzinome - Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.

- Kamer E, Unalp HR, Akguner T, Yigit S, Peskersoy M, Onal MA. 2006. [Thick-needle vacuum-assisted biopsy technique for inflammatory breast carcinoma diagnosis]. *Acta Cir Bras*, 21 (6):422-424.
- Kaplan E, Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53:457-481.
- Kell MR, Morrow M. 2005. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*, 22:67-73.
- Keske U. 1987. Das inflammatorische Mammakarzinom und seine Darstellung im Röntgenbild
- Kuhl C, Schild H. 1999. MR-Mammakarzinom. *Dtsch Arztebl*, 96 (28-29):1897-1904.
- Kushwaha AC, Whitman GJ, Stelling CB, Cristofanilli M, Buzdar AU. 2000. Primary inflammatory carcinoma of the breast: retrospective review of mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 174 (2):535-538.
- Le MG, Arriagada R, Bahi J, Pfeiffer F, Cammoun M, Tabbane F, Rubino C. 2005a. Are risk factors for breast cancer similar in women with inflammatory breast cancer and in those with non-inflammatory breast cancer? *Breast*,
- Le MG, Arriagada R, Contesso G, Cammoun M, Pfeiffer F, Tabbane F, Bahi J, Dilaj M, Spielmann M, Travagli JP, Tursz T, Mourali N. 2005b. Dermal lymphatic emboli in inflammatory and noninflammatory breast cancer: a French-Tunisian joint study in 337 patients. *Clin Breast Cancer*, 6 (5):439-445.
- Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W. 2003. Manual Mammakarzinome - Pathomorphologie des Mammakarzinoms. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Lee KW, Chung SY, Yang I, Kim HD, Shin SJ, Kim JE, Chung BW, Choi JA. 2005. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging*, 29 (1):22-25.
- Lerebours F, Bertheau P, Bieche I, Plassa LF, Champeme MH, Hacene K, Toulas C, Espie M, Marty M, Lidereau R. 2003. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes. *Clin Cancer Res*, 9 (11):4184-4189.
- Liao Z, Strom EA, Buzdar AU, Singletary SE, Hunt K, Allen PK, McNeese MD. 2000. Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47 (5):1191-1200.

- Liau SL, Benda RK, Morris CG, Mendenhall NP. 2004. Inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer*, 100 (5):920-928.
- Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. 2004. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol*, 22 (20):4067-4074.
- Lucas FV, Perez-Mesa C. 1978. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*, 41 (4):1595-1605.
- Macquart-Moulin G, Viens P, Palangie T, Bouscary ML, Delozier T, Roche H, Janvier M, Fabbro M, Moatti JP. 2000. High-dose sequential chemotherapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and repeated stem-cell support for inflammatory breast cancer patients: does impact on quality of life jeopardize feasibility and acceptability of treatment? *J Clin Oncol*, 18 (4):754-764.
- Maloisel F, Dufour P, Bergerat JP, Herbrecht R, Duclos B, Boilletot A, Giron C, Jaeck D, Haennel P, Jung G, et al. 1990. Results of initial doxorubicin, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide combination chemotherapy for inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*, 65 (4):851-855.
- Meuret G. 1994. Mammakarzinom: Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2.te Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- Nagel G, Röhrig B, Hoyer H, Katenkamp D. 2002. Feldstudie zur regionalen Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom in der Region Ostthüringen - Operative und adjuvante Therapie. *Ärztebl Thüring*, 13 (1):29-33.
- Nagel J 2006. 20.03.2006. Frauen in Deutschland 2006 - Statistisches Bundesamt, Wiesbaden [pdf-Datei]. www.destatis.de/presse.
- Noguchi S, Miyauchi K, Nishizawa Y, Koyama H, Terasawa T. 1988. Management of inflammatory carcinoma of the breast with combined modality therapy including intraarterial infusion chemotherapy as an induction therapy. Long-term follow-up results of 28 patients. *Cancer*, 61 (8):1483-1491.
- Ozmen V, Cabioglu N, Igci A, Dagoglu T, Aydiner A, Kecer M, Bozfakioglu Y, Dincer M, Bilir A, Topuz E. 2003. Inflammatory breast cancer: results of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Breast J*, 9 (2):79-85.

- Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, Allan SJ, Truong PT. 2005. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol*, 23 (9):1941-1950.
- Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, Philpott G, Soares RL, Jr., Taylor ME, Lockett MA, Rush C. 1994. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer*, 74 (1 Suppl):466-476.
- Resetskova E, Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, McDonnell TJ, Buzdar AU, Kau SW, Yamamura Y, Reuben JM, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. 2004. Prognostic value of P53, MDM-2, and MUC-1 for patients with inflammatory breast carcinoma. *Cancer*, 101 (5):913-917.
- Saltzstein SL. 1974. Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*, 34 (2):382-388.
- Sauer H, Artmann A, de Waal J, Eiermann W, Gutschow K, Harbeck N, Heinemann V, Keßler M, Lutz L, Mahl G, Prechtel A, Rauthe G, Schmid L, Sittek H, Sommer H, Stieber P, Untch M, Wuttge-Hannig A. 2003. Manual Mammakarzinome - Nachsorge. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Sawaki M, Ito Y, Akiyama F, Tokudome N, Horii R, Mizunuma N, Takahashi S, Horikoshi N, Imai T, Nakao A, Kasumi F, Sakamoto G, Hatake K. 2006. High prevalence of HER-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer*, 13 (2):172-178.
- Schafer P, Alberto P, Forni M, Obradovic D, Pipard G, Krauer F. 1987. Surgery as part of a combined modality approach for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*, 59 (6):1063-1067.
- Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhrs U, Molls M, Hölzel D. 2005. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Arztebl*, 102 (40):2706-2714.
- Schneider A, Altgassen C, Bechler J, Dürst M, Diebolder H, Endisch U, Geiling H, Gombisch V, Herrmann J, Kavallaris A, Kähler C 2003. 05.12.2005. Scriptum für die Hauptvorlesung "Frauenheilkunde" [Daten DVD].
- Singletary SE. 1999. Current treatment options for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 6 (3):228-229.
- Sitzmann FC. 2002. Pädiatrie. 2.te Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.

- Smoot RL, Koch CA, Degnim AC, Sterioff S, Donohue JH, Grant CS, Barnes SA, Gullerud RE, Hobday TJ, Farley DR. 2006. A single-center experience with inflammatory breast cancer, 1985-2003. *Arch Surg*, 141 (6):567-572; discussion 572-563.
- Solomon GJ, Wu E, Rosen PP. 2007. Nephrogenic systemic fibrosis mimicking inflammatory breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 131 (1):145-148.
- Somlo G, Frankel P, Chow W, Leong L, Margolin K, Morgan R, Jr., Shibata S, Chu P, Forman S, Lim D, Twardowski P, Weitzel J, Alvarnas J, Kogut N, Schriber J, Fermin E, Yen Y, Damon L, Doroshov JH. 2004. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22 (10):1839-1848.
- Stabenow R, Eisinger B. 2001. Brustkrebs - Epidemiologische Daten zum weiblichen Brustkrebs aus dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. 1te Aufl. Berlin 2001:
- Tai P, Yu E, Shiels R, Pacella J, Jones K, Sadikov E, Mahmood S. 2005. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer*, 5 (1):137.
- Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, Guinebretiere JM, Vanel D. 1997. Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *Eur J Radiol*, 24 (2):124-130.
- Thomas F, Arriagada R, Spielmann M, Mouriesse H, Le Chevalier T, Fontaine F, Tursz T. 1995. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*, 76 (11):2286-2290.
- Untch M, de Waal J, Gabka C, Kahlert S, von Koch F, Lebeau A, Nathrath W, Oberlechner E, Permanetter W, Sittek H. 2003. Manual Mammakarzinome - Sonderformen. 9te Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag.
- Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Benoy I, van Dam P, Colpaert CG, Fox SB, Turley H, Harris AL, Van Marck EA, Vermeulen PB, Dirix LY. 2004. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse

- transcriptase-PCR gene expression quantification. Clin Cancer Res, 10 (23):7965-7971.
- van Golen KL. 2003. Inflammatory breast cancer: relationship between growth factor signaling and motility in aggressive cancers. Breast Cancer Res, 5 (3):174-179.
- van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, Bao LW, Merajver SD. 2000. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype. Cancer Res, 60 (20):5832-5838.
- van Golen KL, Davies S, Wu ZF, Wang Y, Bucana CD, Root H, Chandrasekharappa S, Strawderman M, Ethier SP, Merajver SD. 1999. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. Clin Cancer Res, 5 (9):2511-2519.
- Viens P, Penault-Llorca F, Jacquemier J, Gravis G, Cowen D, Bertucci F, Houvenaeghel G, Blaise D, Maraninchi D. 1998. High-dose chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation for inflammatory breast cancer: pathologic response and outcome. Bone Marrow Transplant, 21 (3):249-254.
- Viens P, Palangie T, Janvier M, Fabbro M, Roche H, Delozier T, Labat JP, Linassier C, Audhuy B, Feuilhade F, Costa B, Delva R, Cure H, Rousseau F, Guillot A, Mousseau M, Ferrero JM, Bardou VJ, Jacquemier J, Pouillart P. 1999. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). Br J Cancer, 81 (3):449-456.
- Wingo PA, Jamison PM, Young JL, Gargiullo P. 2004. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). Cancer Causes Control, 15 (3):321-328.
- Wirth G. 1995. Diagnostik, Therapie und Verlauf des inflammatorischen Mammakarzinomes
- Wiseman C, Jessup JM, Smith TL, Hersh E, Bowen J, Blumenshein G. 1982. Inflammatory breast cancer treated with surgery, chemotherapy and allogeneic tumor cell/BCG immunotherapy. Cancer, 49 (6):1266-1271.

- Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. 1976. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer*, 37 (3):1422-1431.
- Zylberberg B, Salat-Baroux J, Ravina JH, Dormont D, Amiel JP, Diebold P, Izrael V. 1982. Initial chemoimmunotherapy in inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*, 49 (8):1537-1543.

11 Anhang**11 . 1 Lebenslauf****Persönliche Information:**

- Cornelius Hönn
- Geburtstag 23.03.1980
- Geburtsort: Meiningen
- Eltern: Peter Hönn, Facharzt für Allgemeinmedizin
Brigitte Hönn geb. Riede, Bauingenieurin

Schulausbildung:

- | | |
|----------------|--|
| 1986 – 1991 | Besuch der Grundschule und polytechnischen Oberschule in Römhild |
| 1991 – 06.1999 | Besuch des naturwissenschaftlichen Gymnasiums Bad Königshofen mit dem Abschluss der allgemeinen Hochschulreife |

Zivildienst:

- | | |
|-------------------|--|
| 07.1999 – 06.2000 | Zivildienst im ambulanten Pflegedienst der DRK Sozialstation Römhild |
|-------------------|--|

Studium:

- | | |
|-------------------|--|
| 10.2000 – 11.2006 | Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit Erhalt der Approbation 11.2006 |
| 07. /08.2001 | Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Rettungsassistentenschule Meiningen |

Praktisches Jahr:

- | | |
|-------------------|---|
| 10.2005 – 02.2006 | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin bei Chefarzt Prof. Dr. med. Sauerbrey am Helios Klinikum Erfurt |
| 02.2006 – 06.2006 | Klinik für Innere Medizin II bei CA Prof. Dr. med. Schmidt, Gastroenterologie/Rheumatologie und Onkologie
Klinik für Innere Medizin III bei Chefarzt PD Dr. med. Lapp
Kardiologie am Helios Klinikum Erfurt |
| 06.2006 – 09.2006 | Klinik für Allgemeine und viszerale Chirurgie bei Chefarzt Prof. Dr. med. Dr. phil. Böhm
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie bei Chefarzt Prof. Dr. Winker am Helios Klinikum Erfurt |

Ärztliche Tätigkeit:

- | | |
|--------------|---|
| Seit 01.2007 | Assistenzarzt in der 2. Medizinischen Klinik des Helios Klinikums Erfurt in Weiterbildung zum Facharzt für Innere- und Allgemeinmedizin |
|--------------|---|

11 . 2 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Ingo Runnebaum, MBA, Herrn Prof. Dr. med. habil. Achim Schneider, MPH und bei Herrn Oberarzt Dr. med. Oumar Camara für die Bereitstellung des interessanten Themas und die fachliche Betreuung meiner Promotionsarbeit bedanken. Mein Dank gilt auch den beiden Mitarbeiterinnen des Archivs der Universitätsfrauenklinik Jena, die mir bei der langwierigen Recherche halfen. Viele Informationen über den Verbleib meiner Patientinnen konnte mir Frau Burger vom Tumorzentrum Jena und Frau Polte als medizinische Dokumentarin der Universitätsfrauenklinik Jena liefern, ohne deren unkomplizierte Zusammenarbeit die Recherche noch langwieriger geworden wäre.

Den Chefärzten und Chefsekretärinnen der Universitätsfrauenklinik, der Kliniken für Strahlenheilkunde und Innere Medizin III an der FSU Jena, der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Altenburg, der chirurgischen Abteilung der Thüringenklinik Saalfeld, den Abteilungen für Strahlentherapie und Chirurgie des Klinikums Gera, der Klinik für Gynäkologie des Robert-Koch-Krankenhauses Apolda, der Medizinischen Klinik I und der Chirurgischen Klinik II des Kreiskrankenhauses Greiz und der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Naumburg bin ich zu Dank für die unkomplizierte Zusammenarbeit verpflichtet. Den niedergelassenen Vertragsärzten Frau Dr. med. Hahnfeld (Jena), Herrn PD Dr. med. habil. Ruffert (Jena), Frau Dr. med. Schuhmann (Naumburg), Frau DM Thate, (Großkorbetha) und Frau Dr. med. Schütz (Hermsdorf) danke ich für die Zusammenarbeit bei der Informationssuche in der Nachbetreuungsphase.

Vielen Dank an Christine, die mich viele Jahre lang aufrichtig und herzlich unterstützte und dabei viel in Kauf nehmen musste, um diese Arbeit zu ermöglichen. Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mich auch in schweren Zeiten stets unterstützt und mir Mut zugesprochen haben.

11 . 3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - Prof. Dr. med. habil. Ingo Runnebaum, MBA
 - Prof. Dr. med. habil. Achim Schneider, MPH
 - Oberarzt Dr. med. Oumar Camara,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar, noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 6. Februar 2008